Postverlagsort Berlin

ARCHIV
FÜR
GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON
L. TELEKY UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON
M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-BADEN-BADEN · B. KESIĆ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

E. W. BAADER HAMM
E. HOLSTEIN BERLIN
E. LEDERER MÜNCHEN

17. BAND 3. HEFT
MIT 44 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 1. JULI 1959)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1959

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.

Preis DM 29.80

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg	**Berlin-Wilmersdorf**
Neuenheimer Landstraße 28—30	Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 27901	Fernsprecher 830301

---

17. Band **Inhaltsverzeichnis** 3. Heft

Seite

Sziza, M., und L. Magos, Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Nitroverbindungen. Mit 1 Textabbildung 217

Valentin, H., N. Lichius und G. Zerlett, Über das Verhalten der Lipoproteide und Proteine des Blutserums bei der Silikose. Mit 3 Textabbildungen 227

Jansen, G., Zur Entstehung vegetativer Funktionsstörungen durch Lärmeinwirkung. Mit 5 Textabbildungen 238

Müller, H.-A., Zur pathologischen Anatomie der Talkumlunge. Mit 9 Textabbildungen 262

Bartoníček, V., und B. Souček, Der Metabolismus des Trichloräthylens beim Kaninchen. Mit 2 Textabbildungen 283

Birnmeyer, G., Inhalationsnoxen und ortsfremdes Plattenepithel im Larynx. Mit 4 Textabbildungen 294

Kathe, J., Die Leptospirose als Berufskrankheit. Mit 8 Textabbildungen . . 316

David, A., Das Knochenmark bei gewerblicher Bleivergiftung. Mit 12 Textabbildungen 329

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 217—226 (1959)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitsmedizin Budapest
(Direktor: Dr. Miklós Timár)

Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Nitroverbindungen

Von

M. Sziza und L. Magos, Budapest

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 4. Februar 1959)

Als Fortsetzung unserer Arbeit „Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidoverbindungen"[9] führten wir nun die toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangender aromatischer Nitroverbindungen (Nitrobenzol, p-Nitrochlorbenzol, 2,4-Dinitrochlorbenzol, p-Nitroanisol und p-Nitrophenetol) durch. Die toxikologische Literatur dieser Verbindungen ist unvollständig und, wie wir schon in unserer Arbeit über die aromatischen Amidoverbindungen erwähnten, wurden die Untersuchungen mit verschiedener Methodik an verschiedenen Tieren unternommen, weswegen die toxikologischen Angaben über diese Verbindungen nur schwer miteinander verglichen werden können. Bei den in ungarischen Betrieben vorgenommenen Expositionsuntersuchungen[6–8] hätte der Besitz vergleichender toxikologischer Angaben über das Nitrobenzol, p-Nitrochlorbenzol und 2,4-Dinitrochlorbenzol eine große Erleichterung bedeutet, da die Herstellung erwähnter Stoffe in demselben Betrieb von denselben Arbeitern bewerkstelligt wurde und wir es solchermaßen mit einer summierten Wirkung obiger Stoffe zu tun hatten.

Methodik

Die untersuchten Stoffe waren chemisch rein (Tabelle 1). Als Versuchsobjekte dienten weiße Ratten weiblichen Geschlechts im Gewicht von 170—210 g, sowie männliche Meerschweinchen im Gewicht von 600—900 g und männliche Kaninchen im Gewicht von 2500—3000 g.

Die annähernde DL_{50} obiger Verbindungen bestimmten wir an weißen Ratten nach der Methode von Deichmann-Le Blanc[1]. Die zu untersuchenden Stoffe führten wir in einer 10%igen wäßrigen Gummiarabicumsuspension peroral mit Hilfe einer Sonde und intraperitoneal mittels einer Spritze ein. Die percutane Resorption untersuchten wir an weißen Ratten mit Hilfe der in unserem Institut gebräuchlichen Versuchsbank, wobei der zu untersuchende Stoff in Substanz benutzt wurde.

Die spontan verendeten sowie die nach 14tägiger Beobachtungszeit mit Äther getöteten Tiere wurden seziert, die Organe in Formalin fixiert und dann mittels

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky* und *H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.

Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9.*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg	**Berlin-Wilmersdorf**
Neuenheimer Landstraße 28—30	Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 27901	Fernsprecher 830301

---

17. Band **Inhaltsverzeichnis** 3. Heft

Seite

Sziza, M., und L. Magos, Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Nitroverbindungen. Mit 1 Textabbildung 217

Valentin, H., N. Lichius und G. Zerlett, Über das Verhalten der Lipoproteide und Proteine des Blutserums bei der Silikose. Mit 3 Textabbildungen 227

Jansen, G., Zur Entstehung vegetativer Funktionsstörungen durch Lärmeinwirkung. Mit 5 Textabbildungen 238

Müller, H.-A., Zur pathologischen Anatomie der Talkumlunge. Mit 9 Textabbildungen 262

Bartoníček, V., und B. Souček, Der Metabolismus des Trichloräthylens beim Kaninchen. Mit 2 Textabbildungen 283

Birnmeyer, G., Inhalationsnoxen und ortsfremdes Plattenepithel im Larynx. Mit 4 Textabbildungen 294

Kathe, J., Die Leptospirose als Berufskrankheit. Mit 8 Textabbildungen . . 316

David, A., Das Knochenmark bei gewerblicher Bleivergiftung. Mit 12 Textabbildungen 329

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 217—226 (1959)

Aus dem Staatlichen Institut für Arbeitsmedizin Budapest
(Direktor: Dr. Miklós Timár)

Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Nitroverbindungen

Von

M. Sziza und L. Magos, Budapest

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 4. Februar 1959)

Als Fortsetzung unserer Arbeit „Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidoverbindungen"[9] führten wir nun die toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangender aromatischer Nitroverbindungen (Nitrobenzol, p-Nitrochlorbenzol, 2,4-Dinitrochlorbenzol, p-Nitroanisol und p-Nitrophenetol) durch. Die toxikologische Literatur dieser Verbindungen ist unvollständig und, wie wir schon in unserer Arbeit über die aromatischen Amidoverbindungen erwähnten, wurden die Untersuchungen mit verschiedener Methodik an verschiedenen Tieren unternommen, weswegen die toxikologischen Angaben über diese Verbindungen nur schwer miteinander verglichen werden können. Bei den in ungarischen Betrieben vorgenommenen Expositionsuntersuchungen[6–8] hätte der Besitz vergleichender toxikologischer Angaben über das Nitrobenzol, p-Nitrochlorbenzol und 2,4-Dinitrochlorbenzol eine große Erleichterung bedeutet, da die Herstellung erwähnter Stoffe in demselben Betrieb von denselben Arbeitern bewerkstelligt wurde und wir es solchermaßen mit einer summierten Wirkung obiger Stoffe zu tun hatten.

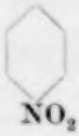
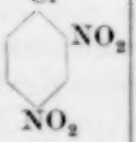
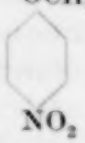
Methodik

Die untersuchten Stoffe waren chemisch rein (Tabelle 1). Als Versuchsobjekte dienten weiße Ratten weiblichen Geschlechts im Gewicht von 170—210 g, sowie männliche Meerschweinchen im Gewicht von 600—900 g und männliche Kaninchen im Gewicht von 2500—3000 g.

Die annähernde DL_{50} obiger Verbindungen bestimmten wir an weißen Ratten nach der Methode von Deichmann-Le Blanc[1]. Die zu untersuchenden Stoffe führten wir in einer 10%igen wäßrigen Gummiarabicumsuspension peroral mit Hilfe einer Sonde und intraperitoneal mittels einer Spritze ein. Die percutane Resorption untersuchten wir an weißen Ratten mit Hilfe der in unserem Institut gebräuchlichen Versuchsbank, wobei der zu untersuchende Stoff in Substanz benutzt wurde.

Die spontan verendeten sowie die nach 14tägiger Beobachtungszeit mit Äther getöteten Tiere wurden seziert, die Organe in Formalin fixiert und dann mittels

Tabelle 1. *Die bezeichnenden Angaben der untersuchten Verbindungen*

Bezeichnung	Formel	Aggregatzustand	Molekulargewicht	Schmelzpunkt	Siedepunkt	Spez. Gewicht
Nitrobenzol		flüssig	123,11	6,0	210,9	1,205
p-Nitrochlorbenzol		fest	157,56	82—84	241,0	1,520
2,4-Dinitrochlorbenzol		fest	202,56	53,4	315,0	1,680
p-Nitroanisol		fest	167,16	59—60	283,0	1,180
p-Nitrophenetol		fest	153,0	54,0	259,0	1,2012

Paraffineinbettung histologisch bearbeitet*. Die aus dem Herzmuskel, der Lunge, Leber, Milz, Niere und Bauchspeicheldrüse bereiteten Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Untersuchung der Reizwirkung unserer Verbindungen auf die Haut unternahmen wir an Albinokaninchen nach der Methode von Draize u. Mitarb.[2] mit Hilfe einer Laugschen Versuchsbank, bei einer Dosis von 20 mg und einer Exposition von 24 Std.

Die Feststellung der sensibilisatorischen Wirkung geschah an Meerschweinchen gleichfalls nach der Methode von Draize u. Mitarb. Die Pinselung wurde mit einer 3%igen Lösung obiger Verbindungen in Aceton durchgeführt, im Falle von Dinitrochlorbenzol mit einer 1- und 0,1%igen Lösung. Die Auslösung geschah mittels einer 10fach verdünnten Acetonlösung.

Die irritative Wirkung der von uns untersuchten Verbindungen auf das Auge beobachteten wir an je 2 Kaninchen nach der Methode von Draize u. Mitarb.[2]. Dabei führten wir 0,05 ml Nitrobenzol bzw. 20 mg p-Nitrochlorbenzol, p-Nitroanisol und p-Nitrophenetol, 20 bzw. 0,5 mg Dinitrochlorbenzol fein gepulvert in die untere Umschlagfalte der Bindehaut.

* Die Durchsicht der histologischen Präparate vollzog der Leiter der mikrobiologischen Abteilung des Staatlichen Institutes für Gesundheitswesen, Budapest, Dr. Gy. Habán.

Das Methämoglobin (Hämiglobin) und das Hämoglobin bestimmten wir mittels der Methode von EVELYN und MALLOY[3]. Die Blutentnahme geschah $^1/_2$, 1 und 2 Std nach der Eingabe des zu untersuchenden Stoffes aus der Schwanzvene der Ratte. Die Heinzkörperchen färbten wir supravital mit Methylviolett. Die Blutentnahme hierzu geschah 24 Std nach Einführung des Stoffes.

Versuchsergebnisse

In der Tabelle 2 führen wir die von uns erhaltenen DL_{50} bei intraperitonealer, peroraler und percutaner Anwendung sowie die Beurteilung

Tabelle 2. *Die annähernde DL_{50} der untersuchten Verbindungen im akuten Versuch an weißen Ratten*

Bezeichnung	Toxicität nach HODGE-STERNER	DL_{50}		
		intraperitoneal g/kg	peroral g/kg	percutan g/kg
Nitrobenzol	4	0,64	0,64	2,10
p-Nitrochlorbenzol	3	0,42	0,42	16,0
2,4-Dinitrochlorbenzol . . .	4	0,28	0,64	—
p-Nitroanisol	5	1,4	4,7	> 16,0
p-Nitrophenetol	6	2,1	> 16,0	> 16,0

der untersuchten Stoffe nach der Klassifikation von HODGE und STERNER[4] an.

Nitrobenzol. Bei intraperitonealer Behandlung (0,12—0,94 g/kg) beobachteten wir schon bei einer Dosis von 0,18 g/kg nach einigen Minuten das Eintreten von Narkose. An den Tieren waren Zeichen von Methämoglobinämie sichtbar. Bei einer Dosis von 0,64 g/kg trat der Tod binnen 24 Std ein, bei höheren Dosen binnen 8 Std. Im Benehmen der überlebenden Tiere war am nächsten Tag keine Veränderung zu sehen. Die Tiere erreichten nach vorübergehender Gewichtsabnahme ihr ursprüngliches Gewicht binnen 4—14 Tagen.

Bei peroraler Behandlung (0,28—2,1 g/kg) konnten wir an den Tieren Unruhe und für Methämoglobinämie charakteristische Verfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute feststellen. Am nächsten Tag trat bei allen Tieren ohne Ausnahme Harnträufeln auf, welches 2—3 Tage anhielt. Der Tod trat binnen 3 bis 48 Std ein.

Bei percutaner Anwendung beobachteten wir Cyanose, die Versuchstiere verloren an Gewicht. Der Tod trat nach 12—72 Std ein. Zwischen der Dosis und dem Zeitpunkt des Exitus sahen wir keinen Zusammenhang.

Die Methämoglobinwerte schwankten zwischen 20—30%. Zwischen der Dosis und der Größe der Methämoglobinbildung besteht kein enger Zusammenhang, die größere Dosis führte nicht unbedingt zu größerer Methämoglobinbildung. Eine halbe Stunde nach der Einführung des Stoffes ist die Methämoglobinämie bei intraperitonealer Behandlung am größten, bei peroraler Behandlung am kleinsten. Nach 24 Std können in 40—60% der roten Blutkörperchen regelmäßig Heinzkörperchen beobachtet werden.

Sektionsbefund. In den Organen der Bauchhöhle bemerkten wir eine beträchtliche Hyperämie, die Leber wies häufig Muskatnußzeichnung auf.

Im *histologischen* Befund zeigten sich Hyperämie der parenchymatösen Organe, ausgesprochene parenchymatöse Degeneration sowie feintropfige fettige Degeneration in Leber und Niere. Diese Befunde beziehen sich sowohl auf intraperitoneale wie auch auf perorale und percutane Anwendung.

Tabelle 3. *Reizwirkung auf das Auge an Kaninchen*
(Wertung nach Draize u. Mitarb.)

Stoff	Dosis	Die zahlenmäßige Angabe der Veränderungen (im Durchschnitt) nach			
		1 Std	24 Std	48 Std	96 Std
Nitrobenzol	0,05 ml	8	3	0	0
p-Nitrochlorbenzol . . .	20 mg	9	9	1	0
2,4-Dinitrochlorbenzol . .	20 mg	110	110	110	110
	0,5 mg	8	4	4	0
p-Nitroanisol	20 mg	7	6	3	0
p-Nitrophenetol	20 mg	1	1	0	0

Die Reizwirkung des Nitrobenzols auf das *Auge* ist gering. Auf der Hornhaut bemerkten wir keine Epithelschädigung. Die bestehenden geringen Veränderungen heilten binnen 48 Std. Die maximale Wirkung trat nach 1 Std ein.

Das Nitrobenzol übte an Kaninchen fast keine Reizwirkung auf die *Haut* aus (Tabelle 4). Unsere Versuche wiesen auf keinerlei sensibilisatorische Wirkung des Nitrobenzols hin.

Tabelle 4. *Reizwirkung der untersuchten Verbindungen auf die Haut von Kaninchen*
(Wertung nach Draize u. Mitarb.)

Stoff	Dosis	Die zahlenmäßige Angabe der Veränderungen (im Durchschnitt) nach			
		24 Std	48 Std	72 Std	96 Std
Nitrobenzol	0,05 ml	1	0	0	0
p-Nitrochlorbenzol . . .	20 mg	0	0	0	0
2,4-Dinitrochlorbenzol . .	0,6 mg	5	5	4	4
p-Nitroanisol	20 mg	0	0	0	0
p-Nitrophenetol	20 mg	0	0	0	0

p-Nitrochlorbenzol. Nach Eingabe des Stoffes (0,055—1,4 g/kg) waren die Tiere unruhig. Bei intraperitonealer Anwendung von 0,42 g/kg bemerkten wir nach $1^1/_2$ Std, bei größeren Dosen nach 20 min Ataxie, tonische Krämpfe, schaumige Ausscheidungen aus der Nase, klonische Krämpfe, Seitenlage, bräunlich-bläuliche Verfärbung der Haut und der Schleimhäute. Der Exitus trat binnen 8 Std ein. Die überlebenden Tiere erreichten ihr ursprüngliches Gewicht nach 3—6 Tagen.

Bei peroraler Anwendung (0,12—2,1 g/kg) sind die Symptome weniger ausgeprägt. Auffallend war die Bewegungsarmut und Teilnahmslosigkeit der Versuchstiere. An den Tieren konnten wir Harnträufeln beobachten. Der Tod trat binnen 2—7 Tagen ein und nur bei Anwendung der größten Dosis am 1. Tag.

Bei percutaner Anwendung trat der Tod nur bei der größten Dosis (16,0 g/kg) nach 48 Std ein. Bei einem Tier trat Harnträufeln auf. Die Tiere magerten langsam, aber längere Zeit hindurch ab und erreichten während der 14tägigen Beobachtungszeit ihr ursprüngliches Gewicht nicht zurück.

Zwischen der Größe der Dosis und der Methämoglobinämie bestand auch im Falle der Vergiftung mit p-Nitrochlorbenzol kein enger Zusammenhang. Bei den einzelnen Tieren schwankte die maximale Methämoglobinämie zwischen 10—70%. 30 min nach Beginn der Behandlung war die Methämoglobinämie bei percutaner Anwendung am geringsten. Bei peroraler und intraperitonealer Anwendung beobachteten wir nach 24 Std eine ausgesprochene (40—60%), bei percutaner Anwendung eine gemäßigte (10—30%) Heinzkörperchenbildung.

Sektionsbefund. Makroskopisch fanden wir die gleichen Veränderungen wie beim Nitrobenzol.

Beim *histologischen* Befund in der Leber ausgeprägte parenchymatöse und feintropfige fettige Degeneration, in den Nieren gemäßigte parenchymatöse Degeneration, in den Epithelzellen der Niere wenig feintropfiges Fett. Bei percutaner Anwendung fanden wir in den Nieren der Tiere bei schwerer parenchymatöser Degeneration die Nekrose einzelner Epithelzellen. Die Veränderungen konnten sowohl bei spontan verendeten wie auch bei den nach 14tägiger Beobachtungszeit mit Äther getöteten Tieren beobachtet werden.

Die Reizwirkung auf das *Auge* ist gering; die maximale Wirkung trat binnen 1 Stunde nach Applikation des Stoffes ein. Veränderungen der Hornhaut konnten nicht beobachtet werden. Die vollständige Wiederherstellung trat nach 48—96 Std ein. Das p-Nitrochlorbenzol übte an Kaninchen keine Reizwirkung auf die *Haut* aus. Unsere Versuche zeigten keinerlei sensibilisierende Wirkung des p-Nitrochlorbenzols an Meerschweinchen.

2,4-Dinitrochlorbenzol. Nach intraperitonealer Verabreichung des Stoffes (0,12 bis 0,94 g/kg) konnten wir an den Versuchstieren Anzeichen von Schmerz feststellen. Die Tiere waren unruhig, rührten das Futter nicht an. Bei den überlebenden Tieren trat Harnträufeln und große Gewichtsabnahme auf. Ihr ursprüngliches Gewicht erreichten die Tiere nach 10—14 Tagen, bei größeren Dosen selbst dann nicht. Bei denjenigen Tieren, die intraperitoneal der LD_{50} entsprechende Dosis (0,28 g/kg) erhielten, traten binnen einigen Minuten starke klonische und tonische Krämpfe auf. Der Tod stellte sich nach $^1/_2$—1 Std ein.

Bei peroraler Anwendung (0,12—4,7 g/kg) traten die oben beschriebenen Symptome langsamer auf. Bei der DL_{50} entsprechenden Dosis (0,64 g/kg) trat der Tod am nächsten Tag ein, bei größeren Dosen im Laufe der Nacht und bei der größten Dosis nach 4 Std.

Die Methämoglobinbildung war im Falle von intraperitonealer Anwendung größer (20—60%) als bei peroraler Verabreichung (20—30%). Bei der Dosis von 0,18 g/kg z. B. fanden wir in der 2. Std bei intraperitonealer Verabreichung 63% Methämoglobin, während bei peroraler Anwendung die Methämoglobinmenge nur 12% betrug. Zwischen der Größe der Dosis und der Methämoglobinämie besteht kein enger Zusammenhang. Heinzkörperchen fanden wir 24 Std nach Verabreichung des Stoffes nur bei peroraler Anwendung (30—55%).

In Anbetracht der außerordentlich starken Reizwirkung des Stoffes (s. unten) sahen wir von der Untersuchung der DL_{50} mittels percutaner Applikation ab.

Sektionsbefund. Bei intraperitonealer Anwendung fanden wir starke Entzündungserscheinungen, Verwachsungen der Leber, Milz und des Bauchfells sowie blutiges Exsudat. Bei peroraler Verabreichung bestand in vielen Fällen Abrundung der Leberränder sowie Hyperämie der Eingeweide.

Histologisch waren ähnliche Veränderungen wie beim p-Nitrochlorbenzol vorhanden.

Nach Anwendung von 20 mg Dinitrochlorbenzol schlossen die Kaninchen sofort krampfhaft das *Auge*. Wir konnten maximale Reizwirkung feststellen, die an dem behandelten Auge zu vollständiger Erblindung führte (s. Abb. 1). Bei Anwendung von 0,5 mg sahen wir nach 1 Std starke Rötung und ausgesprochene Chemosis. Nach 96 Std trat Wiederherstellung ein.

Abb. 1

Bei Applikation von 0,5 mg Dinitrochlorbenzol auf die *Haut* von Kaninchen trat nach einstündiger Exposition geringe Hyperämie und Ödem auf. Nach 24 Std verschwanden diese Erscheinungen. Bei 2stündiger Exposition beobachteten wir schon schwere Veränderungen, die nach 24 Std ihr Maximum erreichten. Nach 96 Std trat fast vollständige Wiederherstellung ein. Bei 4stündiger Exposition erhielten wir ein ähnliches Bild. Bei 24stündiger Exposition beobachteten wir ausgesprochene Hyperämie und mittleres Ödem, welches nach 24 bis 48 Std sein Maximum erreichte. Nach 72 Std fanden wir eitrige Bläschen von der Größe eines Hirsekorns. Pinselung mit 0,02 und 0,05% Acetonlösung im Laufe von 5 Tagen übte an Meerschweinchen keine Reizwirkung auf die Haut aus. Bei Pinselung mit 0,1% Lösung konnten wir am nächsten Tag Rötung beobachten.

Bei Pinselung mit 1% Acetonlösung traten ausgedehnte Geschwüre und Nekrose auf, so daß deshalb die Behandlung nach 1 Tag unterbrochen werden mußte. In diesem Falle konnten wir keine allergische Reaktion auslösen. Bei Sensibilisierung mit einer Acetonlösung von 0,1% und Auslösung mit Acetonlösung von 0,02% erhielten wir eine ausgesprochene sensibilisatorische Reaktion. Die Untersuchung mit der 1% Acetonlösung wiederholten wir. Im zweiten Falle traten nach der Pinselung ebenfalls ausgesprochene Hautrötung und Ödem sowie vereinzelte Geschwüre auf. Die Pinselung wurde 9 Tage fortgesetzt. Bei der Auslösung mit 0,1% erhielten wir eine starke allergische Reaktion.

p-Nitroanisol. Bei intraperitonealer Anwendung (0,64—4,7 g/kg) bemerkten wir bei Dosen bis 0,94 g/kg Apathie, 2—3tägige Gewichtsabnahme und Harnträufeln. Bei einer Dosis von 1,4 g/kg zeigte sich in Kürze Bewußtlosigkeit und der Tod am 3. Tag. Bei größerer Dosis (3,2 g/kg) trat der Exitus schon nach 1 Std, nach schnell eintretender Ataxie und Narkose ein.

Bei peroraler Verabreichung (0,94—10,7 g/kg) sind die Symptome ähnlich, entwickeln sich aber langsamer. Der Tod trat mit Ausnahme der größten Dosis am 3.—4. Tag ein.

Bei den mit p-Nitroanisol behandelten Tieren konnte weder Methämoglobinämie noch die Bildung von Heinzkörperchen beobachtet werden.

Sektionsbefund. Bei intraperitonealer Anwendung fanden wir in der Bauch- und Brusthöhle blutige Exsudation der Oberfläche, und in der Substanz der Leber sahen wir unregelmäßige, auf fettige Degeneration hinweisende Flecke, zum Teil Muskatnußzeichnung. Bei peroraler Verabreichung sind die inneren Organe hyperämisch, der Darminhalt ist blutig.

In der Leber bestand grob- und feintropfige fettige Degeneration, in der Niere parenchymatöse und feintropfige fettige Degeneration. In einem Falle fanden wir ausgedehnte fettige Degeneration der Leber.

Die Reizwirkung auf das *Auge* ist gering und erreicht ihr Maximum nach 1 Std, bei vollständiger Wiederherstellung nach 96 Std. An Kaninchen konnten wri keine Reizwirkung des p-Nitroanisols auf die *Haut* feststellen. Sensibilisatorische Wirkung wurde im Laufe der Untersuchung nicht beobachtet.

p-Nitrophenetol. Bei intraperitonealer Anwendung (0,94—10,7 g/kg) traten bei Dosen von 1,4 g/kg an nach einigen Minuten Narkose ein, Seitenlage, tiefe, seltene Atmung. Bei einer Dosis von 10,7 g/kg erfolgte der Tod nach einigen Stunden, bei kleineren Dosen am nächsten Tag, bei einer Dosis von 2,1 g/kg am 3. Tag. Bei Dosen von 0,94 g/kg und weniger konnten wir im Benehmen der Tiere keine Veränderungen beobachten.

Bei peroraler Verabreichung (1,4—16,0 g/kg) beobachten wir bei Dosen von 7,1 g/kg und höher Apathie, zeitweilige (2—3tägige) Gewichtsabnahme und Harnträufeln.

Bei percutaner Anwendung (2,1—16,0 g/kg) fanden wir selbst nach 2 Std keine Methämoglobinämie. Bei intraperitonealer und peroraler Behandlung betrug die Methämoglobinämie nur weniger als 10%. Nach 24 Std konnten wir keinerlei Bildung von Heinzkörperchen feststellen.

Sektionsbefund. Bei intraperitonealer Behandlung in Bauch- und Brusthöhle Exsudat, Hyperämie der inneren Organe, bei peroraler und percutaner Behandlung Hyperämie.

Die *histologischen* Veränderungen ähneln den bei p-Nitroanisol auftretenden. Die Reizwirkung auf das *Auge* ist sehr gering. Reizwirkung auf die *Haut* konnte nicht festgestellt werden. Sensibilisierende Wirkung konnte nicht beobachtet werden.

Besprechung

Unter den von uns untersuchten Verbindungen finden wir in der Literatur die meisten toxikologischen Angaben in bezug über das Nitrobenzol. Tabelle 5 zeigt die *Toxicität* der übrigen Verbindungen in bezug auf das Nitrobenzol, dessen DL_{50} für 1 angenommen wurde. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß das p-Nitrochlorbenzol bei intraperitonealer und peroraler Verabreichung toxischer ist als das Nitrobenzol, während die Toxicität bei percutaner Anwendung fast ein Zehntel der Toxicität des Nitrobenzols beträgt. Intraperitoneal ist die Toxicität des 2,4-Dinitrochlorbenzols die größte, dessen peroralen DL_{50} der des Nitrobenzols entspricht. Das p-Nitroanisol und das p-Nitrophenetol sind bei percutaner Anwendung als nicht toxisch zu betrachten. Dasselbe gilt für

die perorale Anwendung des p-Nitrophenetols, dessen DL_{50} ziemlich hoch ist, während bei intraperitonealer Verabreichung beide Verbindungen toxisch sind, wenn auch in bedeutend geringerem Maße als das Nitrobenzol. Nach der Einteilung von Hodge und Sterner[4], deren Grundlage die perorale DL_{50} bildet, ist die am meisten toxische Verbindung das p-Nitrochlorbenzol (mäßig toxisch), während das Nitrobenzol, 2,4-Dinitrochlorbenzol und das p-Nitroanisol als schwach toxische Verbindungen zu betrachten sind, aber das p-Nitrophenetol zu den praktisch nichttoxischen Verbindungen gehört.

Tabelle 5. *Die auf das Nitrobenzol bezogene Toxicität der untersuchten Verbindungen*
(Die Toxicität des Nitrobenzols = 1)

Stoff	Verabreichung		
	intraperitoneal	peroral	percutan
Nitrobenzol	1,00	1,00	1,00
p-Nitrochlorbenzol . .	1,55	1,51	0,13
2,4-Dinitrochlorbenzol	2,28	1,00	—
p-Nitroanisol	0,46	0,13	$<0,13$
p-Nitrophenetol . . .	0,30	$<0,04$	$<0,13$

Vom Standpunkt der *Methämoglobin-(Hämiglobin-)bildung* kann die Toxicität der von uns untersuchten Verbindungen in bezug auf das Nitrobenzol anders gewertet werden. Tabelle 6 zeigt die Methämoglobinbildende Wirkung obiger Verbindungen im Vergleich zum Nitrobenzol bei einer der DL_{50} entsprechenden Dosis.

Tabelle 6. *Die methämoglobinbildende Wirkung der untersuchten Verbindungen bei DL_{50} entsprechenden Dosen*

Stoff	Form der Verabreichung	Dosis		Methämoglobin-% nach		
		g/kg	millimol/kg	½ Std	1 Std	2 Std
Nitrobenzol	intraperitoneal	0,64	5,19	30,5	39,0	33,5
	peroral	0,64	5,19	11,0	19,0	28,0
	percutan	2,10	17,05	16,0	25,0	35,0
p-Nitrochlobenzol	intraperitoneal	0,42	2,76	12,0	21,0	34,0
	peroral	0,42	2,76	22,0	35,0	53,0
	percutan	16,0	101,60	9,0	37,0	43,0
2,4-Dinitrochlorbenzol	intraperitoneal	0,28	1,13	25,0	39,0	63,0
	peroral	0,64	3,16	20,0	17,0	12,0
p-Nitoanisol	intraperitoneal	1,4	9,14	0	0	0
	peroral	4,7	30,79	0	0	0
	percutan	$>16,0$	$>104,48$	0	0	0
p-Nitrophenetol	intraperitoneal	2,1	12,55	2,0	5,0	5,0
	peroral	$>16,0$	95,68	0	0	0
	percutan	$>16,0$	$>95,68$	0	0	0

Aus der Tabelle 6 ist ersichtlich, daß bei intraperitonealer Anwendung das Dinitrochlorbenzol der stärkste methämoglobinbildende Stoff ist,

während bei peroraler Verwendung diese Wirkung weniger ausgeprägt ist. Das p-Nitrochlorbenzol bildet bei allen 3 Verabreichungsarten mehr Methämoglobin als das Nitrobenzol, obwohl, wie aus der Dosis ersichtlich, bei percutaner Anwendung (wenn wir die Methämoglobinämie auf die Dosis beziehen) seine Wirksamkeit wesentlich geringer als die des Nitrobenzols ist.

Unsere Angaben in bezug auf die Methämoglobinämie widersprechen in gewissem Maße den Ergebnissen von JUNG[5], der an Katzen feststellt, daß das 2,4-Dinitrochlorbenzol bei subcutaner Verabreichung ein um mehr als ein Drittel schwächerer Methämoglobinbildner ist als das Nitrobenzol. Das Nitrochlorbenzol (JUNG untersuchte das m-Nitrochlorbenzol) ist nach seinen Angaben 2—3mal wirksamer als das Nitrobenzol. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich mit der Verschiedenheit der Versuchstiere, der Dosis und der Verabreichungsart zu erklären.

Bei allen 3 Verbindungen beobachteten wir intensive Bildung von *Heinzkörperchen*, im Gegensatz zum p-Nitrophenetol, welches zwar in geringem Maße Methämoglobin bildet (intraperitoneale Anwendung), aber Heinzkörperchen gleich dem vom Standpunkt der Methämoglobinbildung inaktivem p-Nitroanilin nicht bildet.

Die stärkste Reizwirkung auf das *Auge* übte, wie zu erwarten, das Dinitrochlorbenzol aus. Die gewöhnliche Dosis von 20 mg führte zu außerordentlich starker Entzündung und zur Erblindung des Auges. Die viel geringere Dosis von 0,5 mg ergab eine Wirkung, welche ungefähr der Wirkung von 0,1 ml Nitrobenzol entsprach. An zweiter Stelle stehen p-Nitrochlorbenzol und p-Nitroanisol, dann folgt das Nitrobenzol. Das p-Nitrophenetol übt kaum eine Reizwirkung auf das Auge aus.

Reizwirkung auf die *Haut* und sensibilisierende Wirkung beobachteten wir im Grunde genommen nur beim Dinitrochlorbenzol, dessen diesbezügliche Wirkung allgemein bekannt ist. Das Nitrobenzol übt eine sehr geringe Reizwirkung auf die Haut aus, während die übrigen Stoffe in dieser Beziehung vollständig unwirksam waren.

Die *histologischen Veränderungen* bei Anwendung der verschiedenen Stoffe und verschiedenen Dosen zeigten keine bedeutenden Unterschiedet. Ein gewisser Unterschied war zwischen den in den ersten Tagen verendeten und den nach 14 Tagen getöteten Tieren festzustellen, aber dieser Unterschied ist nur größenmäßig. Die beobachteten Veränderungen allein können den Tod der Tiere nicht erklären und wir müssen annehmen, daß wir es mit einer toxischen Wirkung zu tun haben, die in der kurzen Zeit bis zum Tode der Tiere noch zu keinen histologischen Veränderungen führen konnte. Da die histologisch festgestellte Leberschädigung im akuten Versuch beobachtet wurde, beweisen diese Veränderungen nicht eine etwaige spezifische leberschädigende Wirkung der

untersuchten Verbindungen. Diese Frage kann nur mittels chronischer Versuche gelöst werden.

Zusammenfassung

Es wurde an weißen Ratten die DL_{50} des Nitrobenzols, p-Nitrochlorbenzols, 2,4-Dinitrochlorbenzols, p-Nitroanisols und p-Nitrophenetols bei intraperitonealer, peroraler und percutaner Anwendung festgestellt. Weiterhin wurden die Wirkung obiger Verbindungen auf die Methämoglobin- und Heinzkörperchenbildung untersucht sowie die Reizwirkung auf die Haut und das Auge und ihre sensibilisierende Wirkung. Außerdem wurden die von diesen Verbindungen hervorgerufenen histologischen Veränderungen ermittelt.

Literatur

[1] Deichmann, W. B., and T. J. le Blanc: Determination of the Approximate. Lethal Dose with About 6 Animals. J. industr. **25**, 415 (1943). — [2] Draize, J. P., G. Woodard and A. O. Calvery: Methods for study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membrane. J. Pharm. (Lond.) **82**, 377 (1944). — [3] Evelyn, K. A., and H. T. Malloy: Mikrodetermination of Oxyhemoglobin, Methemoglobin and Sulfhemoglobin in a single sample of blood. J. biol. Chem. **126**, 655 (1938). — [4] Hodge, H. C., and J. H. Sterner: Tabulation of toxicity classes. Industr. Hyg. Quat. 93 (1947). — [5] Jung, F.: Studien über Methämoglobinbildung. XXIX. Mitteilung. Chlor- und Amino-Nitrobenzole. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **204**, 133 (1947). — [6] Magos, L., I. Pacséri u. V. Falus: Expozicio és méreghatás közötti összefüggés vizsgálata aromás nitrovegyületek gyártásával kapcsolatban. Népegészségügy **33**, 22 (1953). — [7] Pacséri, I., and L. Magos: Determination of the Measure of Exposure to Aromatic Nitro and Amino Compounds. J. Hyg. Epid. Microbiol. Immunol. **2**, 92 (1958). — [8] Pacséri, I., L. Magos u. I. Bátskor: Threshold and Toxic Limits of Some Amino and Nitro Compounds. A.M.A. Arch. industr. Hlth **18**, 1 (1958). — [9] Sziza, M., u. L. Podhragyai: Toxikologische Untersuchung einiger in der ungarischen Industrie zur Anwendung gelangenden aromatischen Amidoverbindungen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 447 (1947).

Dr. Mario Sziza, Dr. László Magos,
Staatliches Institut für Arbeitsmedizin, Budapest, IX. Nagyvárad tér 2

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 227—237 (1959)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. W. Knipping)

Über das Verhalten der Lipoproteide und Proteine des Blutserums bei der Silikose

Von

H. Valentin, N. Lichius und G. Zerlett, Köln

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Februar 1959)

Ob mit Berechtigung die Möglichkeit besteht, die Lungen als dasjenige Organ zu bezeichnen, dessen Funktion heute in der Klinik am genauesten untersucht werden kann, ist zu bezweifeln, wenn man von dem Stoffwechsel für Sauerstoff und Kohlendioxyd absieht und *die Bedeutung der Lungen für den Fett-, Kohlenhydrat- oder Eiweißstoffwechsel* diskutiert. Das Schrifttum über diese Problematik ist weder im Hinblick auf die Qualität noch Quantität des Geschehens eindeutig, ja eigentlich in jeder Beziehung widersprechend; und zwar seit die Vermutung ausgesprochen wurde, daß die Lungen über den Umfang ihres Erhaltungsstoffwechsels und über die bekannten Gasaustauschfunktionen hinaus *einige wesentliche intermediär-chemische Aufgaben und Fähigkeiten* haben könnten.

Methodisch hat man zur Abklärung dieser Fragestellungen das Tierexperiment, aber auch die Untersuchung am gesunden oder kranken Probanden herangezogen, und zwar in folgenden 4 Formen:

1. Es wurden am Menschen anwendbare Verfahren entwickelt, welche die Erfassung organisch-chemischer Körper aus dem pulmonalen Stoffwechsel in der Ausatmungsluft ermöglichten. Hier sei auf die Bemühungen von Knipping, Ponndorf u. Mitarb. verwiesen.

2. Man untersuchte das mit Hilfe eines Herzkatheters aus der Pulmonalarterie entnommene Mischvenenblut auf seinen Gehalt an Stoffwechselprodukten und verglich diese Werte mit denen des Arterienblutes nach der Lungenpassage.

3. Es interessierte, welche Auswirkungen eine respiratorische, pulmonal oder kardial bedingte Hypoxie hatte und in welchem Ausmaß hierdurch der periphere Stoffwechsel und damit die Menge einzelner Stoffwechselprodukte im Blut beeinflußt werden konnten.

4. Zusätzliche Gaben von Fett, Eiweiß oder Kohlenhydraten auf der venösen Seite bei gleichzeitiger Untersuchung des arteriellen Blutes sollten die pulmonale Stoffwechselfrage lösen. Auch Fütterungsversuche waren in diesem Zusammenhang zu erwähnen.

Alle Verfahren haben bisher nicht vermocht, eine eindeutige Aufklärung der Stoffwechselfunktionen der Lungen beim gesunden und kranken Menschen herbeizuführen. Aus unserem Arbeitskreis ist früher auf Grund eigener Untersuchungen über den Fettstoffwechsel der Lungen im Hinblick auf tracheal zugeführtes und resorbiertes Fett sowie seine intermediäre Verarbeitung von Knipping und Ponndorf (1926) und Knipping (1934) berichtet worden. Mit der Fragestellung der

Beteiligung der Lungen am Kohlenhydratstoffwechsel haben sich Bolt, Schild, Valentin und Venrath (1954), Bolt, Hollmann, Schild, Valentin und Venrath (1956) und viele andere Autoren befaßt. Wir haben außerdem in letzter Zeit die Fragestellung der Beteiligung der Lungen am Stoffwechsel der Lipoide mit der ultrazentrifugischen Untersuchungstechnik aufgegriffen und sind dabei auf neue interessante Befunde bei pulmonalen Erkrankungen gestoßen (Lichius 1958, Bolt, Bolte und Lichius 1959). Auf weitere Einzelheiten und die widersprechenden Ergebnisse in der Literatur sei in diesem Zusammenhang nicht eingegangen.

Hier hat uns *das Serum-Lipoid- und -Eiweißbild* in einer ganz speziellen Situation, und zwar in Verbindung mit einer chronischen Lungenkrankheit interessiert. Wir meinen die *Silikose oder Steinstaublunge*, welche nach wie vor die volkswirtschaftlich bedeutendste Berufskrankheit Deutschlands ist. Dieses Krankheitsbild des Bergarbeiters gilt pathologisch-anatomisch als chronische Fibrose, die unter anderem im Serumeiweißbild eine unspezifische Dysproteinämie zur Folge haben müßte. Da bestimmte Serumeiweißkörper als Träger der Lipoide des Blutes angesehen werden, lag es nahe, das Bild der Serumlipoproteide bei der Silikose zu untersuchen.

Wie aus der Literatur hervorgeht, haben die *Untersuchungen der Serumeiweißkörper* mit Hilfe der Elektrophorese zu folgender Auffassung geführt (Vigliani, Boselli u. Mitarb.; Bauer; Pecchiai; Beckmann, Antweiler und Hilgers; Worth und Schiller u. a.):

Die Silikosen zeigen meist eine Vermehrung der γ-Globuline bei gleichzeitiger Hypalbuminämie. Das gleiche Bild sieht man auch bei der Kombination mit aktiver Tuberkulose. Dabei ist der Gesamteiweißgehalt des Serums unverändert. Eine signifikante Differenz zwischen den einzelnen Graden der Silikose oder den verschiedenen Entwicklungsgeschwindigkeiten der Erkrankung ließ sich aus den Elektrophoresewerten für den Einzelfall nicht ermitteln. Bei den fortgeschrittenen Silikosen und den schneller verlaufenden Erkrankungsformen liegen jedoch allgemein die γ-Globulinwerte höher. Hinsichtlich der Entscheidung über das Vorliegen einer Silikose sowie für die Beurteilung des Grades der Silikose, ihrer Entwicklungsgeschwindigkeit und die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die Silikotuberkulose kann die Elektrophorese für den Einzelfall keinen sicheren Anhalt geben. Hier bleiben diagnostisch entscheidend die Röntgenuntersuchung und der klinische Gesamtbefund, wenn auch Rosenkranz (1958) an einer großen Zahl von Fällen wieder die Bedeutung der Vermehrung der α_2-Globuline für die Differentialdiagnose Silikose-Silikotuberkulose hervorgehoben hat.

Untersuchungen über die Lipoproteide des Blutserums bei Silikose haben bisher vor allem italienische Autoren mittels Papierelektrophorese durchgeführt.

Germini, Sappa und Garassini berichteten 1957 über papierelektrophoretische Untersuchungen der Serumeiweißkörper und Lipoproteide des Blutserums bei 16 Silikosekrankungen verschiedener Schweregrade.

Diese Autoren legen dar, daß die festgestellten Veränderungen keine fundamentale Bedeutung für das klinische Syndrom der Erkrankung besitzen. Dabei wird auf die Möglichkeit eines trends zur Erhöhung des β/α-Quotienten hingewiesen.

Demgegenüber zeigte sich dieser Quotient bei den 14 Fällen von PESCETTI und NEIROTTI teilweise erhöht und normal, vor allem aber stark erniedrigt. Die Autoren wiesen auf die Seltenheit atheromatöser Veränderungen bei der Silikose hin. Diese Tatsache wurde auch von GAFFURI und SCANSETTI hervorgehoben.

REALE und DE MARIA (1958) konnten bei 26 untersuchten Fällen keine nennenswerten Differenzen der Lipidogramme bei Silikosen verschiedener Schweregrade zum Gesunden feststellen. Der β/α-Quotient zeigte eine unbestimmte Schwankung um den Normbereich.

Methodik

Wir haben neben der Lipoidelektrophorese (SWAHN) routinemäßig die Proteinelektrophorese (GRASSMANN, HANNIG und KNEDEL) durchgeführt.

0,01 ml Serum wurde auf den feuchten Filterpapierstreifen (Schleicher und Schüll Nr. 2043a) mit einer Spezialpipette aufgetragen. In einer feuchten Kammer erfolgte dann bei 110 V Gleichstrom im Michaelis-Puffer die eigentliche elektrophoretische Auftrennung. Der Stromdurchgang auf den Streifen beträgt etwa 1 mA. p_H des Puffers 8,6. Nach 15stündiger Laufzeit waren die Serumeiweißfraktionen genügend aufgetrennt, die Papierstreifen wurden leicht angetrocknet, für etwa 15 min in Amidoschwarz 10 B gebracht und anschließend in Methanol-eisessig (9 + 1) mehrfach ausgewaschen bis die eiweißbeladenen Banden sich gut von dem nur mäßig angefärbten Filterpapier abheben. Mit dem Zeiss-Extinktionsschreiber II erfolgte die automatische Registrierung des Elektropherogramms, die Gaußschen Kurven wurden aus freier Hand eingezeichnet, die einzelnen Fraktionen planimetriert und die relativen Prozente errechnet.

Die folgenden Normalwerte der Proteinelektrophorese, die von GRASSMANN und HANNIG angegeben wurden, waren bei unseren Gesunden stets reproduzierbar:

Fraktion	Normalbereich rel.-%	Mittelwert rel.-%
Albumine . . .	58,9—63,7	61,3
α_1-Globuline . .	2,9— 5,3	4,1
α_2-Globuline .	6,7— 9,5	8,1
β-Globuline . .	9,8—12,1	11,0
γ-Globuline . .	13,5—17,5	15,5

Die Auftrennung der Lipoproteide des Blutserums ging ähnlich vor sich. Die Filterpapierstreifen wurden mit 0,05 ml Serum beschickt. Das Auftragen dieser relativ großen Menge führten wir nach der Methode von EGGSTEIN und HUNDSHAGEN durch: Ein kleines Filterpapierstreifchen von etwa 3mal 1,8 cm Größe wurde mit Serum getränkt und mit einer Pinzette auf den Startpunkt gelegt. Die Auftrennung erfolgte unter den gleichen Bedingungen und in der gleichen Zeit wie die Eiweißelektrophorese. Nach dem vollständigen Trocknen der Streifen (eventuell mit einem Föhn) wurden diese in eine Ceresschwarzlösung[1] gebracht, so wie SWAHN

[1] Ceresschwarz (Bayer) ist mit Sudanschwarz identisch.

dies beschreibt: 0,1 g Ceresschwarz wird in 100 ml 50%igem Alkohol gelöst, bis zum Sieden erhitzt, 2mal durch ein hartes Filter geschickt und jetzt als Farblösung verwendet. Die Streifen verbleiben für 2—3 Std in dieser Ceresschwarzlösung, werden hierauf mehrfach in 50%igem Alkohol wieder entfärbt bis sich 2—3 Lipoidfraktionen gut ausmachen lassen. Nach Lufttrocknung erfolgt die photometrische Registrierung. (Die feuchten Filterpapierstreifen müssen bei dieser Prozedur sehr schonend behandelt werden, da die Naßfestigkeit unter der Alkoholbehandlung erheblich leidet.) Die Transparenz der Streifen wird wie bei der Proteinelektrophorese mit Paraffin und α-Bromnaphthalin ($D = 1{,}658$) erreicht. Im Pherogramm erkennt man deutlich 2 Fraktionen und eine Schleppe, den sog. Fettrest, der wahrscheinlich aus Chylomikronen besteht. Statt der früher gebräuchlichen Beschreibung als α- und β-Lipoproteide hat sich die Bezeichnung Fraktion I, II und III für die darstellbaren Lipoidanteile des Blutserums allgemein eingebürgert, nachdem festgestellt wurde, daß die α- und β-Globuline nicht die alleinigen Träger der Lipoproteide sind. Man pflegt die Fraktionen II und III nicht mehr getrennt zu errechnen, seit man annimmt, daß die Schleppe vom Startpunkt bis zur II. Fraktion durch die starke Adsorption an das Filterpapier bedingt ist. Man kann nun den Quotienten $\frac{\text{II} + \text{III}}{\text{I}}$ oder dessen reziproken Wert, den Quotienten $\frac{\text{II} + \text{III}}{\text{I}}$ bilden. In der Literatur werden diese Quotienten als α/β- oder β/α-Lipoidquotient bezeichnet. Wir bestimmen im allgemeinen nur den Quotienten $\frac{\text{I}}{\text{II} + \text{III}}$, haben aber in der folgenden Tabelle zur Vergleichsmöglichkeit mit anderen Veröffentlichungen den reziproken Quotienten hinzugefügt.

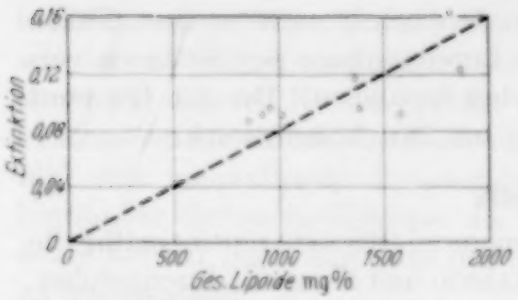


Abb. 1. Eichkurve zur Gesamtlipoid-Bestimmung nach Swahn

Dieser sog. Lipoidquotient zeigt eine relativ große Schwankung. Klein, Hüner und Franken finden für die I. Fraktion des Lipidogramms einen Mittelwert von 26,2 rel.-%. Die Standardabweichung beträgt ± 5,3, so daß ein Normalbereich von etwa 15,6—36,8 rel.-% resultiert. Entsprechend reicht also der Lipoidquotient von 0,18–0,58 $\left(\frac{\text{I}}{\text{II} + \text{III}}\right)$. Bei Gesunden konnten wir diese Normalwerte reproduzieren.

Zur orientierenden Bestimmung der Gesamtlipoide des Serums bedienten wir uns der Methode von Swahn, der aus der Extinktion eines Sudanschwarz-Flecks den Lipoidgehalt des Serums bestimmt hat. Wir gingen folgendermaßen vor: 0,01 ml Serum wurde in Form eines kreisrunden Fleckes auf den Filterpapierstreifen aufgetragen, sofort mit dem Föhn angetrocknet, mit Ceresschwarz angefärbt und sodann mit 50%igem Alkohol entfärbt. Der etwa 1,2 cm im Durchmesser sichtbar werdende Fleck wird mit einer 25%igen Alkohollösung von Eisessig 30 min eluiert und die Lichtabsorption des Eluates bei 590 mμ im Spektrophotometer ermittelt.

Unsere Eichkurve zeigt eine verhältnismäßig große Streuung (Abb. 1). Wenn auch eine lineare Funktion von Gesamtlipoidgehalt und Extinktion besteht, so können wirklich exakte Werte von dieser Methode nicht verlangt werden. Für unsere orientierenden Untersuchungen reichen die Bestimmungen jedoch aus. Zu dem gleichen Ergebnis kam Pezold mit Ölrot 0.

Ergebnisse

Im folgenden sind die Ergebnisse von insgesamt 56 Patienten mit Silikose verschiedenen Schweregrades tabellarisch zusammengestellt. Dabei umfaßt Tabelle 1 die leichten bis mittelgradigen Silikosen (15 Fälle), Tabelle 2 die mittelgradigen Silikosen (41 Fälle).

Abb. 2 zeigt als charakteristisches Beispiel das Protein- und Lipoid-Elektropherogramm bei einem Patienten mit mittelgradiger Silikose.

Diskussion

Bei der *Serumeiweißelektrophorese* werden keine nennenswerten Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Fraktionen bei verschiedenen Schweregraden der Erkrankung ermittelt. Die arithmetischen Mittelwerte der Tabelle 1 zeigen eine geringe Albuminverminderung bei entsprechender γ-Globulinvermehrung: Albumin 50,2 rel.-%, Globuline: α_1 5,5; α_2 10,7; β 12,6; γ 20,9. Nicht wesentlich unterscheiden sich die Mittelwerte aus Tabelle 2: Albumin 48,3; Globuline: α_1 6,1; α_2 10,3; β 13,7; γ 21,2. Unser

Tabelle 1 (Röntgenologische Diagnose: Leichte bzw. leichte bis mittelgradige Silikose)

Lfd. Nr.	Name	Buch Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Albumine	Globuline				Lipoide		Lipoidquotienten	
							α_1	α_2	β	γ	I	II + III	I / II + III	II + III / I
1	En.	2689	50	176	62	48,4	5,7	9,5	13,3	23,2	18,4	81,6	0,23	4,3
2	Es.	2528	50	168	80	52,0	6,7	9,4	9,6	22,4	11,5	88,5	0,13	7,7
3	He.	2544	50	181	80	43,2	7,0	16,4	13,0	20,4	33,1	66,9	0,49	2,1
4	Kn.	2549	50	177	97	55,9	4,2	9,1	11,6	19,4	21,2	78,8	0,27	3,7
5	Ko.	2527	48	170	86	52,0	6,5	11,8	14,2	15,5	14,2	85,8	0,17	6,2
6	Kr.	2539	48	168	64	55,5	4,9	8,9	13,0	17,3	22,3	77,7	0,29	3,5
7	Li.	2727	51	168	63	61,0	4,8	11,1	9,0	13,9	18,2	81,8	0,22	4,5
8	Ma.	2540	47	179	80	41,3	5,1	11,3	14,1	28,2	29,2	70,8	0,41	2,4
9	Mü.	2683	35	178	80	41,5	4,9	11,8	12,6	29,1	7,2	92,8	0,08	13,2
10	Mü.	2554	60	168	79	48,0	7,5	13,0	8,8	22,2	27,2	72,8	0,37	2,7
11	Op.	2698	64	174	72	47,7	5,6	8,2	12,3	26,1	24,9	75,1	0,33	3,0
12	Pr.	2526	32	172	58	53,8	5,6	8,5	15,8	16,5	12,5	87,5	0,14	7,0
13	Wi.	2514	34	170	71	48,4	4,8	11,4	14,4	21,0	11,8	89,2	0,13	7,6
14	Wi.	2550	53	164	63	53,7	4,4	9,8	14,3	17,7	49,3	50,7	0,95	1,05
15	Wo.	2719	51	166	57									
						$\bar{x}$ 50,2	5,55	10,7	12,6	20,9	21,5	78,56	0,3	5,6

Tabelle 2 (Röntgenologische Diagnose: Mittelgradige Silikose)

Lfd. Nr.	Name	Buch Nr.	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht kg	Albumine	Globuline				Lipoide		Lipoidquotienten	
							α_1	α_2	β	γ	I	II + III	$\frac{\text{I}}{\text{II + III}}$	$\frac{\text{II + III}}{\text{I}}$
1	v. d. Ba.	2561	55	173	78	48,5	7,3	11,7	11,4	20,9	16,1	83,9	0,19	5,2
2	Bo.	2555	45	172	73	47,4	5,8	9,7	14,1	22,7	31,3	68,7	0,45	2,2
3	Be.	2553	48	172	86	49,6	5,2	8,1	13,5	23,6	26,1	73,9	0,35	2,8
4	Bü.	2541	56	167	70	58,7	4,3	7,9	13,0	15,8	17,5	82,5	0,21	4,7
5	Fi.	2534	51	169	78	44,0	5,6	8,3	17,5	23,8	12,6	87,4	0,14	6,9
6	Fr.	2697	42	181	96	44,7	5,7	10,6	16,2	22,9	22,6	77,4	0,29	3,4
7	Ge.	2563	53	165	76	47,2	6,7	11,2	13,3	21,7	5,5	94,5	0,06	17,1
8	He.	2537	71	162	60	51,5	7,1	7,3	10,8	23,3	28,7	71,1	0,45	2,47
9	He.	2692	50	172	68	45,1	7,0	13,1	14,6	19,9	16,6	83,4	0,19	5,2
10	He.	2728	52	177	62	46,0	5,5	6,5	25,1	16,5				
11	Ho.	2517	49	164	69	57,0	4,6	8,2	9,1	21,0	20,4	79,6	0,25	3,9
12	Ho.	2548	53	175	61	50,9	3,4	8,6	31,2	6,1	7,4	92,6	0,08	12,5
13	Jo.	2685	47	170	82	42,8	7,8	11,0	14,7	23,5	18,0	82,0	0,02	4,5
14	Ju.	2542	33	172	68	52,1	5,2	11,1	10,9	20,5	41,9	59,0	0,74	1,34
15	Ka.	2708	39	172	84	55,2	6,4	8,4	9,7	20,0	16,0	84,0	0,19	5,2
16	Kl.	2525	50	170	63	50,0	6,5	7,4	9,1	27,1	24,0	76,0	0,31	3,15
17	Kö.	2523	48	175	87	48,4	5,8	8,8	13,6	23,6	10,6	89,4	0,12	8,4
18	Kö.	2674	50	177	80	45,0	8,5	12,5	17,3	16,9	16,0	84,0	0,19	5,2
19	Kö.	2664	47	190	75	45,6	4,9	10,8	12,3	26,5	28,6	71,4	0,4	2,5
20	Kr.	2562	42	161	61						28,7	71,3	0,4	2,5
21	Kr.	2552	48	172	80						20,0	80,0	0,25	4,0
22	Ku.	2531	57	172	77	44,4	5,3	9,2	14,1	27,0	20,4	79,6	0,26	3,9
23	Lu.	2512	53	173	61	46,0	7,5	12,3	16,6	17,8	27,0	73,0	0,37	2,7
24	Ma.	2691	44	159	67	40,5	4,1	12,1	12,9	30,2	21,8	78,2	0,28	3,6
25	Me.	2530	58	172	70	50,9	7,8	8,9	9,9	22,4	22,6	77,4	0,29	3,4
26	Mo.	2558	34	163	55	51,4	6,4	11,5	12,1	18,3	9,3	90,7	0,01	9,7
27	Mü.	2672	47	185	90	47,7	6,2	10,2	10,7	25,6	17,1	82,9	0,20	4,8
28	Ta.	2687	57	170	88	55,5	3,7	8,1	11,3	21,3	13,9	86,1	0,16	6,2

29													
30	Po.	2676	56	173	83	72,7	5,8	12,5	11,5	17,6	16,7	83,3	0,20	5,0
31	Re.	2386	55	168	65	33,6	11,7	20,6	16,6	17,6	13,6	86,4	0,16	6,0
32	Rü.	2536	44	178	67	50,2	5,8	9,1	13,4	21,4	19,4	80,6	0,24	4,1
33	Ru.	2678	56	161	59	52,9	8,1	10,6	11,0	17,8	27,4	72,6	0,37	2,6
34	Sa.	2564	56	168	70	53,0	5,1	9,8	10,9	21,4	8,8	91,2	0,09	10,4
35	Sd.	2690	51	171	76	41,4	9,0	10,5	13,0	26,2	43,7	56,3	0,76	1,31
36	Si.	2701	43	170	95	45,6	3,0	8,8	25,4	17,0	25,0	75,0	0,33	3,0
37	Schm.	2699	49	166	75	47,0	5,0	8,4	13,2	26,2	24,7	75,3	0,33	3,0
38	Wa.	2679	56	165	62	64,0	4,5	10,8	13,3	7,5	17,0	83,0	0,21	4,9
39	Wa.	2662	56	171	76	42,6	4,6	13,5	16,8	22,6	15,7	84,3	0,186	5,4
40	We.	2673	62	158	69	42,4	5,9	12,1	14,5	24,9	14,6	85,4	0,17	5,8
41	Wi.	2700	58	174	68	47,7	6,2	8,3	10,5	27,1	12,6	87,4	0,14	6,9
	Wo.	2571	52	168	63	44,4	7,1	14,2	13,3	21,5				
						$\bar{x}$ 48,3	6,1	10,3	13,7	21,2	19,9	80,02	0,262	5,02

Krankengut ist folglich in dieser Beziehung als einheitlich aufzufassen, so daß wir den Mittelwert aus beiden Tabellen berechnen konnten: Albumin 49,3; Globuline: α_1 5,8; α_2 10,5; β 13,1; γ 21,1. Als Gesamtcharakteristik des Serumeiweißbildes läßt sich somit herausstellen, daß bei leichten und mittelgradigen Silikosen eine mäßige Albuminreduktion bei gleichzeitiger γ-Globulinvermehrung imponiert. Diese Reaktionskonstellation (Wuhrmann und Wunderly) ordnet sich dem Typus der subakut-chronisch entzündlichen Prozesse unter. Eine solche Form der Dysproteinämie ist unspezifisch und wird praktisch bei allen produktiven Entzündungen gefunden. Unser Ergebnis steht in Einklang mit den Resultaten der Voruntersucher.

Die *Lipoidelektrophorese* läßt ebenfalls keine relevanten Veränderungen des Serumlipidogramms bei beiden Gruppen unserer Silikose-Patienten erkennen. Berücksichtigt man die außerordentlich große physiologische Schwankung der Lipoproteidfraktionen, so leuchtet es ein, daß statistisch signifikante Abweichungen nur dann erfaßt werden können, wenn schwere Störungen des gesamten Lipoidhaushaltes vorliegen. Bei einem Normalwert von 26,2 rel.-% für die Fraktion I fanden wir als arithmetisches Mittel aus Tabelle 1 (leichte bis mittelgradige Silikosen) 21,5 rel.-%, aus Tabelle 2 (mittelgradige Silikosen) 19,9 rel.-%. Der Mittelwert aus beiden Tabellen beträgt 20,7 rel.-%. Die von uns errechneten Werte liegen zweifellos alle im statistischen Normbereich dieser Fraktion (15,6—36,8 rel.-%). In der in Abb. 3 wiedergegebenen Gaußschen Verteilungskurve unserer Resultate im

Vergleich zur Normalverteilung läßt sich allerdings eine sog. Linksverschiebung und deutliche Inhomogenität bei den Silikosen nachweisen.

Daraus kann man mit Wahrscheinlichkeit auf eine Tendenz zur Verringerung der Fraktion I schließen. Wollte man ein solches Ergebnis

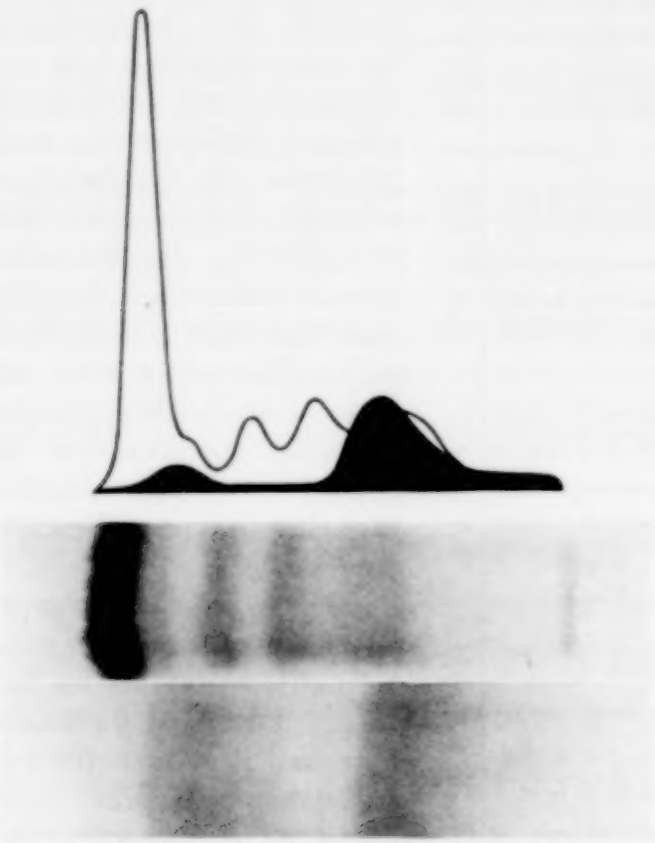


Abb. 2. Protein- und Lipoid-Elektropherogramm bei einem Patienten mit mittelgradiger Silikose

Proteine	rel.-%	Lipoproteide	rel.-%
Albumin	48,4		
α_1	5,8	Fraktion I	22,6
α_2	8,8		
β	13,6	Fraktion II + III . .	77,4
γ	23,6		
Gesamt-Eiweiß:	7,6 g-%	Gesamt-Lipoide:	630 mg-%

statistisch sichern, so müßte man ein größeres Patientengut unter Berücksichtigung der Altersgruppen und Schweregrade der Silikose bearbeiten. Es ist bekannt, daß mit zunehmendem Alter die Fraktion I auf Kosten der Fraktion II + III ab- und die Streuung zunimmt (Wundelry).

Die arithmetischen Mittelwerte der Lipoidquotienten aller Patienten (Tabelle 1 und 2) verhalten sich analog. Der Quotient $\frac{\text{I}}{\text{II} + \text{III}}$ beträgt im Mittel 0,28 (Norm 0,35), der Quotient $\frac{\text{II} + \text{III}}{\text{I}}$ dementsprechend

3,82 (Norm 2,81). Auch hier liegen die beiden Mittelwerte innerhalb der Schwankungsbreite. Dabei ist eine Tendenz zur Erniedrigung bei ersterem bzw. zur Erhöhung bei letzterem unverkennbar.

Der *Gesamtlipoidgehalt des Serums* aller untersuchten Patienten lag im normalen Streubereich (500—1000 mg-% nach der photometrischen Methode von SWAHN).

Die Ergebnisse der wenigen in der Literatur mitgeteilten Befunde zur Lipoidelektrophorese bei Silikose sind uneinheitlich und in gewissem Sinne widersprechend. GERMINI, SAPPA und GARASSINI sahen die auch von uns beobachtete Tendenz zur Vergrößerung des Quotienten $\frac{II + III}{I}$. Dagegen fanden PESCETTI u. Mitarb. in der Mehrzahl der Fälle eine Erniedrigung des Quotienten, während REALE und DE MARIA ein normales Lipidogramm ermittelten. Vielleicht hängt die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse mit der sehr geringen Fallzahl dieser Untersuchungen zusammen.

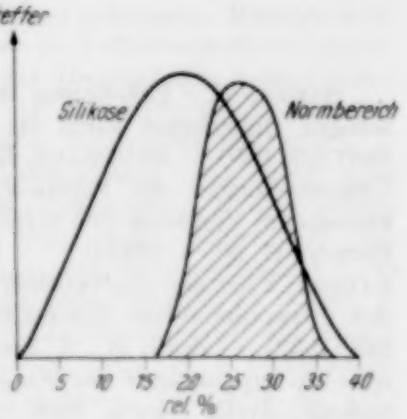


Abb. 3. Graphische Darstellung der Streuung der α-Lipoide

Für die Beurteilung des Schweregrades und der Entwicklungsgeschwindigkeit der Silikose ist mithin dem Lipidogramm keine wesentliche Bedeutung beizumessen. Die Ursache der leichten Erhöhung des Lipoidquotienten $\frac{II+III}{I}$, also einer mäßigen Verringerung der Lipoproteidfraktion I, ist unklar. Wir möchten hier keinen Deutungsversuch unternehmen. Interessant scheint uns lediglich die Parallele zu den Befunden bei Bronchialcarcinom, bei welchem in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes eine zunehmende Verminderung der Fraktion I des Serumlipidogramms beobachtet wurde (SCHMIDT und ZERLETT).

Zusammenfassung

Einleitend werden die bisherigen Ansichten über die intermediärchemischen Aufgaben und Fähigkeiten der Lungen diskutiert. In diesem Zusammenhang hat uns das Serumlipoid und -eiweißbild bei der Silikose als einer chronischen Lungenfibrose besonders interessiert. Über das Verhalten der Serumlipoproteide bei der Steinstaublunge liegen in der Literatur bisher nur widersprechende Ergebnisse von einer geringen Zahl von Erkrankungen vor. Wir untersuchten bei 56 Patienten mit Silikosen verschiedener Schweregrade das Serumlipidogramm nach SWAHN und den Gesamtlipoidgehalt des Serums nach der photometrischen Methode von SWAHN. Ergänzend wurde das Elektropherogramm der Serumeiweißkörper angefertigt.

Die Ergebnisse der Eiweißelektrophorese bestätigten die in der Literatur berichteten Befunde einer leichten Albuminverminderung bei gleichzeitiger Vermehrung der γ-Globuline. Die Lipoidelektrophorese ergab — im Widerspruch zu den Resultaten der Voruntersucher — eine mäßige Verminderung der Lipoidfraktion I (sog. α-Lipoproteide bei normalem Gesamtlipoidgehalt). Eine Deutung dieser Veränderungen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht möglich. Auch die Ursachen sind vorläufig unbekannt. Für die Diagnostik und Prognostik der Silikose im Einzelfall kommt diesem Befund keine Bedeutung zu. Aus theoretischen Überlegungen halten wir jedoch eine weitere Bearbeitung dieser Problematik für wichtig.

Literatur

Bauer, H.: Erkennung der aktiv-fortschreitenden Tuberkulose bei gleichzeitiger Quarzlunge durch die Bluteiweißreaktionen. Betr. z. Staublungenfrage, Heft 2/3, 1950. — Beckmann, H., H. Antweiler u. A. Hilgers: Elektrophoretische Untersuchungen der Serum-Proteinfraktionen bei Silikosen und Siliko-Tuberkulosen im Vergleich mit verschiedenen Serumlabilitätsreaktionen. Betr. Silikose-Forsch. H. 20, 1 (1953). — Bohnenkamp, H., P. Morawitz u. S. J. Thannhauser: Über den Stoffwechsel und die Durchblutung, die Durchblutungszahl und den intrapulmonalen Sauerstoffverbrauch. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **44**, 242, 248 (1932). — Bolt, W., A. Bolte u. N. Lichius: Experimentelle Untersuchungen über die Lipoproteide des Menschen mit Hilfe der ultrazentrifugischen Flotationstechnik. Ärztl. Forsch. 1959 (im Druck). — Bolt, W., W. Hollmann, K. T. Schild, H. Valentin u. H. Venrath: Über den Brenztraubensäure- und Milchsäurespiegel im Blut bei Arbeit. Ärztl. Wschr. **11**, 656 (1956). — Bolt, W., K. T. Schild, H. Valentin u. H. Venrath: Zur Frage der intrapulmonalen Oxydation und der Gültigkeit des Fickschen Prinzips. Z. Kreisl.-Forsch. **43**, 840 (1954). — Boselli, A., e G. della Porta: Rilievi sulla semeiologia disprotidemica e in particolare sui reperti elettroforetici nella silicosi polmonare. Med. d. Lavoro **42**, 326 (1951). — Bücherl, E., u. M. Schwab: Zur Frage der intrapulmonalen Oxydation. Klin. Wschr. **28**, 321 (1950). — Eisfeld, G., u. H. Julich: Das Verhalten des Milchsäure-, Brenztraubensäure- sowie Citronensäurespiegels im Lungenkreislauf. Z. Kreisl.-Forsch. **45**, 874 (1956). — Gaffuri, E., e G. Scansetti: Considerazioni elettrocardiografiche su 550 casi di silicosi polmonare. Minerva med. (Torino) **47**, 1122 (1956). — Germini, P., M. Sappa e G. Garassini: Studio sul compartamento elettroforetico delle proteine e lipoproteine seriche nella silicosi polmonare. Folia med. (Napoli) **40**, 44 (1957). — Grassmann, W., K. Hannig u. M. Knedel: Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier. Dtsch. med. Wschr. **76**, 333 (1951). — Hahn, E.: Beitrag zur Isolierung organisch-chemischer Substanzen aus der Atemluft. Beitr. Klin. Tuberk. **87**, 1 (1935). — Hartmann, F.: Die Bedeutung der chronischen Dysproteinämien in der Pathogenese organischer Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **81**, 227 (1956). — Huckabee, W. E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. J. clin. Invest. **37**, 244 (1958). — II. Exercise and formation of O_2-Debt. J. clin. Invest. **37**, 255 (1958). — III. Effect of breathing low-oxygen gases. J. clin. Invest. **37**, 264 (1958). — Knipping, H. W.: Über einige chemische Umsetzungen in der Lunge, insbesondere bei dekompensierten Herzkranken. Klin. Wschr. **13**, 1449

(1934). — Über das sog. arterielle Sättigungsdefizit und die Bedeutung der arteriellen Untersättigung der Lungenkranken für den intermediären Chemismus. Beitr. Klin. Tuberk. **98**, 102 (1942). — Knipping, H. W., A. Koch u. G. Matthiessen: Klinische und chemische Untersuchungen über die Anoxämie. Beitr. Klin. Tuberk. **84**, 447 (1934). — Lang, K.: Der intermediäre Stoffwechsel. Berlin: Springer 1952. — Lichius, N.: Vergleichende Ultrazentrifugen-Untersuchungen der Serum-Lipoproteide des Menschen. Diss. Köln 1958. — Michel, D.: Lunge und Fettstoffwechsel. Münch. med. Wschr. **100**, 1910 (1958). — Olmes de Carrasco, H.: Über den Verlauf der Sauerstoffaufnahme unter Arbeit und die kreislaufmäßigen und anderen Faktoren, welche die Grenze der maximalen Sauerstoffaufnahme bedingen. Klin. Wschr. **15**, 114 (1936). — Pecchiai, L.: Considerazioni di un morfologo sul quadro clinico della silicosi e orientamenti per la terapia alla luce die recenti ricerche. In: Atti del Convegno intern. di Medicina del Lavoro (Milano) 15—18, Giugno 1950, S. 301. — Pescetti, G., e P. Neirotti: Ricerche sul ruolo del polmone nel metabolismo lipidico; il lipoproteinogramma elettroforetico nella silicosi polmonare. Minerva med. (Torino) **48**, 1636 (1957). — Pezold, F. A.: Kann man die Anfärbbarkeit der Serumlipide auf Filtrierpapier zur Schnellbestimmung der Gesamtlipide heranziehen? Klin. Wschr. **36**, 560 (1958). — Ponndorf, W., u. H. W. Knipping: Studie über die „vermeintliche Lungenverbrennung". Beitr. Klin. Tuberk. **63**, 330 (1926). — Zum Verlauf der Sorption von Dämpfen aus strömendem Gas durch feste Sorbentien und die Eignung von Aktivkohle und Kieselsäuregel zur analytischen Erfassung kleiner Dampfmengen aus Atemluft. Beitr. Klin. Tuberk. **68**, 751 (1928). — Reale, L., e B. de Maria: Comportamento della protidemia e del protidolipidogram ma nella silicosi polmonare. Folia med. (Napoli) **41** (1958). — Rosenkranz, K. A.: Das Verhalten der Serumproteinfraktionen bei der Silikotuberkulose. Beitr. Silikose-Forsch. H. 48, 3 (1957). — Schmidt, H., u. G. Zerlett: Lipoid- und Proteinelektrophorese beim Bronchial-Carcinom. Med. Klin. **51**, 1742 (1956). — Schrade, W.: Zur Regulation der Lipide des Blutes. Dtsch. med. Wschr. **81**, 617 (1956). — Schrade, W., R. Biegler u. G. Becker: Über die Beteiligung der Lunge am Fettstoffwechsel. Z. ges. exp. Med. **126**, 125 (1955). — Swahn, B.: A method for localization and determination of serum lipids after electrophoretical separation on filter paper. Scand. J. clin. Lab. Invest. **4**, 98 (1952). — A new micromethod for the determination of total lipids in serum. Scand. J. clin. Lab. Invest. **4**, 247 (1952). — Vigliani, E. C.: Serologische Untersuchungen bei Silikose. Med. wiss. Arbeitstagg über Silikose, Bochum, 1951, S. 233. — Vigliani, E. C., A. Boselli, e A. Maffezzoli: Ricerche sulle sieroproteine nella silicosi. In: Atti del Convegno intern. di Medicina del Lavoro (Milano) 15—18, Giugno 1950, S. 167. — Studi sulla disprotidemia silicotica. Atti del Conv. intern. Medicina del Lavoro, Capelle Cirié, Torino 1950, S. 167. — Vigliani, E. C., A. Poselli e L. Pecchiai: Studi sulla componente emoplasmopatica della silicosi. Med. d. Lavoro **41**, 33 (1950). — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen. Köln: Staufen-Verlag 1954. — Wuhrmann, F.: Die Bedeutung der Bluteiweißkörper in der Praxis. Wien. med. Wschr. **107**, 1004 (1957). — Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe 1957. — Wunderly, Ch.: Zur klinischen Chemie der Proteide im normalen und krankhaft veränderten Blutserum. Acta haemat. (Basel) **20**, 9 (1958). — Zöllner, N.: Zur Struktur der Lipoproteine. Dtsch. med. Wschr. **83**, 448 (1958).

Priv.-Doz. Dr. H. Valentin,
Köln-Lindenthal, Medizin. Univ.-Klinik, Lindenburg

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 238—261 (1959)

Aus dem Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund
(Direktor: Prof. Dr. med. Gunther Lehmann)

Zur Entstehung vegetativer Funktionsstörungen durch Lärmeinwirkung*

Von

Gerd Jansen, Dortmund

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Februar 1959)

Mit der zunehmenden Reaktion der Öffentlichkeit auf die Lärmbelästigung steigt auch die Zahl der wissenschaftlichen Bearbeitungen der Lärmwirkungen. Für den Mediziner steht naturgemäß die Frage im Vordergrund des Interesses, ob es — abgesehen von den bekannten Schädigungen des Hörvermögens — pathologische Veränderungen gibt, die mit Sicherheit auf Lärmeinwirkung zurückzuführen sind. In den Arbeiten von Lehmann, Meyer-Delius, Tamm und Prolingheuer sind die vegetativen Reaktionen bekanntgeworden, die unter dem Einfluß von Lärm entstehen und von denen Lehmann nachwies, daß sie unabhängig sind von der psychischen Lärmwirkung. Dabei handelt es sich um Reaktionen, die während der ganzen Zeit der Lärmeinwirkung bestehen bleiben, nach ihrem Ende aber, spätestens etwa im Verlauf einer Stunde, wieder abklingen. Diese Reaktionen sind also keine pathologischen Veränderungen; es besteht aber die Möglichkeit, daß bei sehr häufiger und starker Auslösung dieser Reaktionen bleibende pathologische Veränderungen entstehen.

Die Kenntnis dieser, ihrem Umfange nach recht erheblichen Reaktionen läßt also vermuten, daß bleibende Veränderungen, insbesondere auf dem Gebiet neurovegetativer Funktionsstörungen gesucht werden müssen, während die Feststellungen von Lehmann andererseits den negativen Ausfall der Untersuchungen von Seifarth an 120 Arbeitern aus Großlärmbetrieben verständlich machen, denn dieser Autor ging davon aus, daß besonders lärmempfindliche Menschen andere Reaktionen aufweisen müßten als lärmunempfindliche, was in bezug auf die vegetativen Reaktionen nach den Feststellungen von Lehmann und seinen Mitarbeitern nicht der Fall ist.

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl durchgeführt. Besonderer Dank sei hiermit den Vorständen und Betriebsvertretungen aller Hüttenwerke ausgesprochen, die diese Untersuchungen tatkräftig förderten. Ebenso gilt der Dank den beteiligten Werksärzten und Sicherheitsingenieuren und nicht zuletzt den Arbeitern, die sich für diese Untersuchung zur Verfügung stellten.

1. Methode

Bei der medizinischen Untersuchung zur Feststellung lärmbedingter vegetativer Funktionsstörungen interessieren neben den allgemeinen Angaben über Alter, Größe und Gewicht die Beschaffenheit der Haut (vor allem an den Extremitäten) und der Schleimhäute an den Augen und im Mund- und Rachenraum. Weiterhin ist wichtig die Qualität und Quantität der dermographischen Reaktion sowie eine Untersuchung des Kreislaufs (Perkussion und Auskultation des Herzens, Messung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz) und der Lungen; Magen-, Leber- und Schilddrüsengegend werden palpatorisch untersucht. Schließlich werden noch Arm-, Bein- und Bauchdeckenreflexe sowie der Chvostek-Reflex geprüft. Weiterhin wird eine Blutuntersuchung durchgeführt. Aus dem Serum wird der Gehalt an Gesamteiweiß und der Albuminanteil sowie Kalium- und Calciumgehalt bestimmt. Aus Blutausstrichen werden die jeweiligen Prozentsätze an eosinophilen Leukocyten ermittelt.

Wesentlicher Wert wird auf eine sehr sorgfältige und genaue Anamnese, vor allem aber auf die Erfassung des Befindens des Untersuchten gelegt. Das Allgemeinbefinden, wie es sich in Schlafqualität und Schlafdauer, im Tagesbefinden, in subjektiven Temperaturempfindungen, Wetterfühligkeit, Appetenz und Verträglichkeit von Genußmitteln (Kaffee, Alkohol, Nicotin) ausdrückt, ist genau so eingehend zu erfassen wie die speziellen Symptome, die sich ausdrücken können in Kopfschmerz, Schwindel und abnormen optischen Sensationen, Beschwerden im Nasen-, Mund- und Rachenraum und in der Atmung, in Herzbeschwerden, Magen-Darmbeschwerden, Störungen im Urogenitaltrakt und an den Extremitäten. Alle vorgebrachten Symptome werden möglichst getreu aufgezeichnet, um späterhin durch ordnende Betrachtung den Begriff der vegetativen Funktionsstörung zu umreißen und zu differenzieren.

Ist nach der Ordnung und Differenzierung der Befunde und Symptome durch die operational gewonnene Definition des Begriffes der vegetativen Funktionsstörung die Frage beantwortet, ob eine vegetative Störung vorliegt oder nicht, so ist die zweite Frage zu beantworten, worin die Ursachen und Bedingungen für ihre Entstehung zu suchen sind. Es muß noch eine psychologische Untersuchung angeschlossen werden, die neben der Beurteilung von Körperbau, Körperhaltung und Gesichtsausdruck, den inneren und äußeren Entwicklungsgang — also eine psychologische Anamnese aus Kindheit, Schule, Berufsausbildung und bisherigen Tätigkeiten — zu ergründen trachtet und den Einfluß der Umwelt, wie Betriebsklima, wirtschaftliche Lage, Wohnverhältnisse und Familienleben klar macht.

Unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzverhältnisse ist es so möglich, die geistig-seelische Lage sowie die körperlichen Symptome und Befunde des Einzelnen zu beurteilen und den Anteil des Lärms an der Entstehung einer vegetativen Störung zu erkennen.

Die Untersuchung der Arbeiter fand meist in den Räumen der werksärztlichen Dienststellen statt. Nach Aufnahme der Personalien in eine gesonderte Liste begann die Untersuchung selbst mit einem Gespräch über den Arbeitsplatz, die Art der auszuführenden Arbeit, die Arbeitsdauer (ob Wechselschichten geleistet werden müßten) und über die Arbeitsanamnese, wobei hauptsächlich die Dauer der Zugehörigkeit zum Betrieb und die Frage interessiert, wie lange der Betreffende am Arbeitsplatz schon arbeitete. Diese ersten Fragen dienten neben der sachlichen Wichtigkeit für die späteren Auswertungen vor allem der Kontaktaufnahme und der Überwindung der Befangenheitsgefühle der Arbeiter.

Danach wurde die ärztliche Anamnese erhoben und das allgemeine und spezielle Befinden des Arbeiters gesprächsweise erörtert. Durch dieses „Eingehen" auf den Einzelnen war auch die Bereitwilligkeit für die Fragen der psychologischen Untersuchung größer, die mit einer Befragung über den Arbeitsweg einsetzte. Das Gespräch über die Umwelteinflüsse und dann über die eigene Entwicklung leitete über zu den Aktualgeneseproben. Dieses von SANDER entwickelte Verfahren wurde in Anlage, Methode und Auswertungsmodus nach VOIGT angewandt, welcher es in der Ermüdungsforschung schon benutzte. Der Wert der aktualgenetischen Erhebung sollte nicht so sehr in der lärmspezifischen Bedeutung oder in besonderer Hinsicht auf die Diagnose vegetativer Störungen liegen, sondern war mehr in einer persönlichkeitsdiagnostischen Funktion zu sehen.

Standen im bisherigen Untersuchungsgang die Angaben des Patienten im Vordergrund, so erfolgte im zweiten Untersuchungsabschnitt die Beurteilung des Patienten durch den Untersucher. Der schon erwähnten organischen Untersuchung wurde eine Beurteilung der Körperhaltung, des Körperbaues und des Gesichtsausdrucks eingefügt. Als letzter Untersuchungsabschnitt erfolgte die Blutentnahme (etwa 15 cm^3). Das Blut wurde sofort nach der Entnahme zentrifugiert.

Die Bestimmung des Kalium-Calciumgehaltes des Serums wurde mit dem Beckman-Flammenspektralphotometer ausgeführt. Der Kaliumgehalt wurde sowohl im enteiweißten wie auch im nicht enteiweißten Serum bestimmt.

Die Eiweißbestimmungen (Gesamteiweiß- und Albuminbestimmung) erfolgten nach der Biuretmethode auf colorimetrischem Wege mit dem Eppendorf-Photometer (GORNALL et al.).

Es war notwendig, nach Abschluß der Untersuchungen in einem Werk an jedem Arbeitsplatz eine Lärmanalyse nach Gesamtpegel und vorherrschenden Frequenzen am Ohr des Arbeiters sowie weiterhin von jeder Tätigkeit eine Charakterisierung und Beschreibung des Arbeitsplatzes vorzunehmen. Dabei kam es nicht so sehr darauf an, die Arbeitsbewertung in den einzelnen Werken heranzuziehen und vergleichend zu betrachten als vielmehr darauf, gemeinsame Merkmale festzustellen und Arbeitsgruppen zusammenzustellen.

2. Kritische Betrachtungen

Um vergleichbare und verwertbare Ergebnisse zu bekommen, war es unerläßlich, neben Arbeitern, die unter sehr starker Lärmbeeinflussung standen, eine gleich große Anzahl von Arbeitern vergleichbarer Tätigkeiten ohne große Lärmbeeinflussung zu untersuchen. Bei der Einteilung wurde das Lärmbereichsschema von LEHMANN (Abb. 1) zugrunde gelegt. Arbeiter, die in Betrieben mit den Lärmbereichen III und IV arbeiteten, galten als „stark belärmt", Arbeiter, die unter weniger starkem Lärm — entsprechend den Lärmbereichen I und II — arbeiteten, galten als „schwach belärmt".

Es wurden also stark belärmte Arbeiter nicht mit solchen verglichen, die keinerlei Lärm auszuhalten hatten. Bei einem solchen Vergleich wären sehr wahrscheinlich eindrucksvollere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen gewesen. Da es aber in den Stahlwerken, in denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, Arbeiter, die Lärm überhaupt nicht ausgesetzt sind, so gut wie gar nicht gibt, hätte dies zu der Notwendigkeit geführt, die Stahlwerksarbeiter mit einer ganz anderen Arbeitergruppe zu vergleichen, d. h. die beiden Gruppen hätten sich

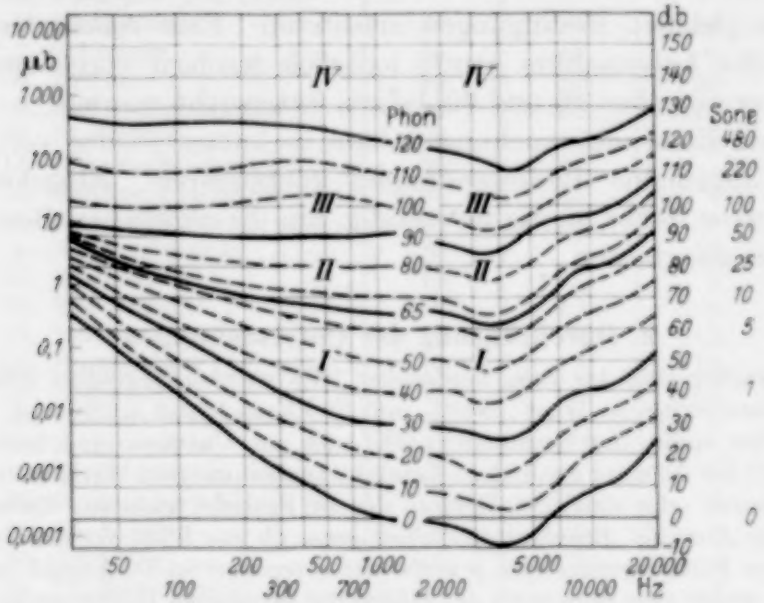


Abb. 1. Lärmbereiche nach LEHMANN

nicht nur durch die Lärmbelastung unterschieden, sondern durch eine kaum kontrollierbar große Anzahl anderer Einwirkungsfaktoren. Ein gefundener Unterschied hätte also nicht ohne weiteres auf die Lärmeinwirkung bezogen werden können. Wir nahmen daher in Kauf, daß auch in unserer schwach belärmten Gruppe unter Umständen Lärmreaktionen bei einem Teil der Arbeiter vorhanden waren und beurteilten im Interesse eines statistisch sauberen Vergleiches nur die bei starker und schwacher Belärmung auftretenden Unterschiede.

Durch Untersuchungen von GRAF u. Mitarb. ist es bekannt, daß sich vegetativ-nervöse Störungen bei Wechselschichtlern im allgemeinen häufiger finden als bei Arbeitern, die regelmäßig nur eine Schicht verfahren. Da eine Beschränkung der Untersuchungen auf Arbeiter, die nur in Normalschichten arbeiten, nicht möglich war, wurde dafür gesorgt, daß der prozentuale Anteil sowohl der Wechselschichtler als auch der Arbeiter in Einzelschicht an den beiden Gruppen der stark und schwach belärmten Arbeiter der gleiche war, so daß also bei einem

statistischen Vergleich der beiden Gruppen ein Überwiegen der vegetativen Symptome bei den Wechselschichtlern sich ausgleichen mußte.

Bei der Auswahl der zu Untersuchenden bestand die Gefahr der negativen Auslese, indem nur kränkelnde oder nur gesunde Arbeiter hätten ausgesucht werden können. Dieser Gefahr wurde dadurch begegnet, daß beispielsweise von 30 belärmten Arbeitern eines Meisters wahllos jeder fünfte von dem Untersucher ausgesucht und untersucht wurde.

Es wurden überdies nur Leute untersucht, die länger als 3 Jahre unter den gleichen Bedingungen arbeiteten. Eine Aussonderung hinsichtlich des Lebensalters wurde lediglich insofern vorgenommen, als nur Männer zwischen 20 und 60 Jahren untersucht wurden.

Bei den Einzeluntersuchungen kam es immer wieder vor, daß die Arbeiter allgemeine Redewendungen gebrauchten. Eingehende Gespräche waren daher häufig notwendig, um die wirklichen Beschwerden und Sorgen zu erfahren.

3. Durchführung der Untersuchungen

Von Oktober 1956 bis zum September 1958 wurden insgesamt 1005 Arbeiter aus 15 Hüttenwerken in West-, Nord- und Süddeutschland untersucht. In jedem Werk wurden somit durchschnittlich 63 Leute zur Untersuchung herangezogen. Die Auswahl der Arbeiter geschah in Zusammenarbeit mit den Werksärzten, Sicherheitsingenieuren oder sonstigen Herren, die die Betriebe kannten. Dabei blieb es den mit der Auswahl Beauftragten überlassen, ob aus allen vorkommenden Betrieben eines Hüttenwerkes eine jeweils kleine repräsentative Anzahl von Leuten ausgesucht wurde (wie es in etwa der Hälfte der beteiligten Hüttenwerke geschah), oder ob aus einigen Großbetrieben eine jeweils größere Anzahl von Arbeitern zur Untersuchung bestellt wurde. Auf diese Weise ergibt sich also ein repräsentativer Querschnitt durch die Hüttenindustrie und überdies eine Schwerpunktsbildung bei den in jedem Hüttenwerk vorkommenden Betrieben mit besonderer Berücksichtigung der ausgesprochenen Lärmbetriebe.

Von den 1005 Untersuchten entfallen auf die Gruppe der „Stark-Belärmten" 669 und auf die Gruppe der „Schwach-Belärmten" 336, was einem Verhältnis 2:1 entspricht. Hinsichtlich der ausgeübten Tätigkeiten ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 1).

Die Untersuchung des einzelnen Arbeiters dauerte jeweils bis zu 2 Std. Sie erfolgte grundsätzlich während der Arbeitszeit.

Es wurde dafür gesorgt, daß die Feststellung der objektiven Symptome stets zu einem Zeitpunkt erfolgte, zu dem nach den vorliegenden Erfahrungen damit gerechnet werden konnte, daß akute Lärmreaktionen bereits abgeklungen waren. Ein Lohnausfall oder eine Lohnminderung entstand durch die Untersuchung nicht, so daß von dieser Seite her keine störenden Einflüsse für die Untersuchungsbereitwilligkeit und das Untersuchungsklima zu erwarten waren. So verliefen alle Untersuchungen reibungslos.

Die Reihenfolge der Untersuchungsabschnitte geschah möglichst nach Anlage der Untersuchungsbögen. Jedoch wurde kein starres Schema daraus gemacht, sondern es wurde je nach Situation und Notwendigkeit die eine oder andere Frage angeschnitten.

Tabelle 1. *Aufstellung der Berufe*

	Gesamtanzahl	Davon	
		stark belärmt	schwach belärmt
1. Maschinisten	137	102	35
2. Putzer	112	112	—
3. Schlosser und Nieter	95	45	50
4. Schweißer und Brenner	65	53	12
5. Walzwerksarbeiter	64	58	6
6. Verkehrs- und Transportarbeiter	54	20	34
7. Schmiede	53	45	8
8. Dreher	42	22	20
9. Adjustagenarbeiter	39	29	10
10. Elektriker	38	8	30
11. Rohrwerksarbeiter	38	38	—
12. Stahlwerksarbeiter	34	28	6
13. Zementmüller	21	20	1
14. Kokereiarbeiter	20	7	13
15. Schleifer	19	12	7
16. Kranfahrer	18	10	8
17. Packer	16	3	13
18. Handwerker	16	2	14
19. Angestellte	15	—	15
20. Verzinnereiarbeiter	11	6	5
21. Platzarbeiter	11	—	11
22. Kupferhüttenarbeiter	10	3	7
23. Hochofenschmelzer	9	1	8
24. Mechaniker	9	2	7
25. Anreißer	9	9	—
26. Probennehmer	9	6	3
27. Betonwarenarbeiter	9	7	2
28. Former	8	4	4
29. Steuermaschinisten	6	5	1
30. Schlackenbergarbeiter	5	5	—
31. Schmierer	4	2	2
32. Springer	4	4	—
33. Magazinarbeiter	3	1	2
34. Betonmischer	2	—	2

Wurden die ärztlichen Untersuchungen von fast allen Arbeitern begrüßt, und war die Bereitwilligkeit zur Auskunft über die ärztliche Anamnese und das körperliche und seelische Befinden groß, so verminderte sich diese Aufgeschlossenheit in einer Reihe von Fällen bei der sozialpsychologischen Anamnese. Die äußeren Daten und die entwicklungsmäßigen Tatsachen und Erlebnisse wurden zwar meist ohne größere Hemmungen wiedergegeben, aber die inneren Bedingungen, die z. T. erheblichen seelischen Belastungen, entzogen sich meist einer diagnostischen Klärung. In all diesen Fällen genügte es jedoch, das Vorhandensein einer seelischen Belastung überhaupt festzustellen, so daß auf eine intensive und intime Besprechung verzichtet werden konnte.

Die aktualgenetischen Untersuchungen wurden nur bei den ersten 85 Arbeitern durchgeführt. Es erwies sich als nicht sehr zweckmäßig, während der medizinischen Untersuchung einen „Test" anzuwenden. So aufschlußreich und wertvoll gerade dieses psychologische Verfahren ist, so sehr wurde das ärztliche Klima gestört, auf welches es gerade bei diesen Untersuchungen ankam.

Die geplanten Blutentnahmen konnten ohne größere Schwierigkeiten seitens der Arbeiter durchgeführt werden. Eine Verweigerung der Blutentnahme gab es nur in einem Falle. Trat eine übergroße Ängstlichkeit auf, so wurde auf die Blutentnahme verzichtet.

Nach Abschluß der Untersuchungen in den einzelnen Hüttenwerken wurden Lärmmessungen an den Arbeitsplätzen der untersuchten Arbeiter durchgeführt. Meistens genügte zu der erforderlichen Eingruppierung in die einzelnen Lärmbereiche die Messung mit dem Lautstärkemeßgerät Typ EZL (von Rohde & Schwarz), Meßbereich von 60—120 phon. Neben der Gesamtlautstärke ist mit diesem Gerät noch eine sog. „strid"-Messung möglich. Statt einer Frequenzanalyse wird hierbei eine Lästigkeitsbewertung angestellt (LAIRD und COYE), aus der entnommen werden kann, ob in dem gemessenen Geräusch hohe (+) oder niedere Frequenzen (−) vorherrschen.

4. Ergebnisse der Voruntersuchungen

Nachdem 201 Untersuchungen in 4 Hüttenwerken durchgeführt worden waren, wurde eine erste Auswertung vorgenommen. Diese hatte zum Ziele, die Brauchbarkeit der angewandten Methode zu beweisen und den sehr zeitraubenden Untersuchungsgang für die weiter geplanten Einzeluntersuchungen einzuschränken.

Von den 201 Untersuchten stammten 76 (=35,8%) aus Betrieben mit den Lärmbereichen I und II, 125 Arbeiter (=64,2%) aus Betrieben mit den Lärmbereichen III und IV.

Bei der rein zahlenmäßigen Auswertung der vorgetragenen Symptome ergab sich, daß die 201 untersuchten Leute in den 15 einzelnen Bereichen (Schlafstörungen, Störungen im Tagesbefinden usw.) insgesamt 900 Symptome (=28,8% der möglichen Symptome) angaben. Die 125 Belärmten stellten davon 587 Symptome und die Unbelärmten 313. Da das Verhältnis Belärmt/Schwachbelärmt wie 2:1 war, mußte zum genaueren Vergleich die prozentuale Verteilung errechnet werden. 31,3% beträgt der Prozentsatz bei den Stark-Belärmten und 27,4% bei den Schwach-Belärmten. Errechnet man die Differenz zwischen den beiden Gruppen, indem man sie auf 29,8% bezieht, so beträgt dieser Unterschied 12,9%. Bildet man in den einzelnen Bereichen (Schlafsymptome usw.) aus den Prozentzahlen den Quotienten, so bedeutet ein Quotient

über 1 immer ein überwiegendes Vorkommen der Symptome bei den Belärmten. Die Tabelle 2 gibt Auskunft, daß der durchschnittliche Quotient bei 1,25 liegt, was bedeutet, daß bei den Belärmten eindeutig mehr Symptome zu verzeichnen sind.

Im einzelnen sind die Quotienten in 11 der 15 Bereiche größer als 1 und nur in den Bereichen Schlafstörung, gestörte Verträglichkeit von Genußmitteln, Schwindel und anormale subjektive Temperaturempfindung überwiegt die Häufigkeit der Symptome bei den Schwach-Belärmten. Die durchschnittliche Höhe in den beiden Gruppen spiegelt sich in dem Verhältnis 1,4:0,9.

Ähnliche Verhältnisse finden sich bei der Betrachtung der Untersuchungsbefunde an den einzelnen Organen. Hierbei ergaben sich 34,5%

Tabelle 2

a) *Die Anzahl der mitgeteilten Symptome vegetativer Funktionsstörungen bei den ersten 201 Untersuchten*

	Gesamtanzahl		Davon bei der stark belärmten Gruppe		Davon bei der schwach belärmten Gruppe		Quotient
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	stark / schwach
Schlafstörungen	66	33	40	32	26	32	0,93
Störungen im Tagesbefinden	39	19	26	21	13	17	1,22
Erhöhte Wetterfühligkeit	72	36	51	41	21	28	1,48
Appetitstörungen	57	28	36	29	21	28	1,04
Veränderte Verträglichkeit von Genußmitteln	101	50	60	48	41	54	0,89
Kopfschmerz	82	41	51	41	31	41	1,00
Gesteigerte optische Sensationen	42	21	28	22	14	18	1,22
Häufige Schwindelempfindungen	26	13	16	13	10	13	0,97
Allergisch bedingte Atmungsstörungen	44	22	29	23	15	20	1,17
Abnorme subjektive Temperaturempfindungen	44	22	26	21	18	24	0,88
Anormale Mund-Nase-Rachenempfindungen	78	39	57	46	21	28	1,65
Herzbeschwerden	70	35	46	37	24	32	1,15
Magen-Darm-Beschwerden	66	33	45	36	21	28	1,30
Störungen im Urogenitaltrakt	11	6	9	7	2	3	2,74
Gefäßstörungen und abnorme Sensationen an den Extremitäten	102	51	67	54	35	46	1,16
	900		578		313		AM 1,25
	29,85%		31,3%		27,45%		
	=100%		=104,8%		=91,9%		1,4:0,9

Tabelle 2. (Fortsetzung)

b) *Die Anzahl der vom Untersucher erhobenen Befunde, die als Symptome vegetativer Funktionsstörungen gelten können, bei der Beurteilung von:*

	Gesamtanzahl		Davon bei der stark belärmten Gruppe		Davon bei der schwach belärmten Gruppe		Quotient
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	stark / schwach
Haut	103	51	69	55	34	45	1,23
Dermographismus	58	29	36	29	22	29	0,99
Gesichtsausdruck	93	46	66	53	27	36	1,49
Augenreflexen	57	28	33	26	24	32	0,83
Mund-Nase-Rachen-Schleimhäuten	115	57	78	62	37	49	1,28
Hals (Schilddrüsenpalpation)	30	15	21	17	9	12	1,42
Lunge (Auskultation)	49	24	34	27	15	20	1,38
Herz (Rhythmusstörungen u. a.)	47	23	34	27	13	17	1,59
Bauch (Reflexe, Resistenzen, Schmerz u. a.)	48	24	31	25	17	22	1,11
Fettverteilung	45	22	27	22	18	24	0,91
Reflexen (vor allem Chvostek-Reflex)	104	52	57	54	37	49	1,10
Extremitäten (status varicosus u. a.)	84	42	54	43	30	40	1,09
	833 34,53% = 100%		550 36,67% = 106,2%		283 31,03% = 89,9%		AM 1,2 1,3:0,9

Befunderhebungen. Der Unterschied zwischen Stark-Belärmten und Schwach-Belärmten betrug hier sogar 17,3%, d. h. daß bei den Stark-Belärmten eindeutig mehr Befunde erhoben werden konnten. Auch hier zeigte sich bei der Bildung der prozentualen Quotienten aus den Untersuchungen in den 12 Bereichen (Haut, Herz, Extremitäten u.a.) ein deutliches Überwiegen (9:3) der Quotienten über 1, also der Stark-Belärmten. Die durchschnittliche Quotientenhöhe bei beiden Gruppen war 1,3:0,9, also ähnlich dem Verhältnis bei der Symptomatik.

Dieses zahlenmäßige Überwiegen der Symptome und Befunde bei den Stark-Belärmten gegenüber den Schwach-Belärmten enthebt nicht der weiteren Durchdringung der Fragestellung.

Wenn man eine Rangordnung der Symptome in den beiden Gruppen zusammenstellen würde, so könnte man sehen, daß diese Häufigkeitsrangordnung bei der Gruppe der Stark-Belärmten anders aussieht als bei der Gruppe der Schwach-Belärmten. Diese Beobachtung der verschiedenen Häufigkeiten und unterschiedlichen Häufigkeitsrangfolgen von Symptomen bzw. Befunden in den beiden Gruppen läßt den Schluß

zu, daß neben den quantitativen Unterschieden noch qualitative Unterschiede bestehen.

Es liegt nahe, für diese qualitative Untersuchung eine Einteilung zu wählen, die sich an die Wirkungsweise der Komponenten des vegetativen Nervensystems: Sympathikus und Parasympathikus anlehnt. Man könnte die auf sympathische Dysregulation zurückführbaren Symptome bzw. Befunde zusammenfassen und nach Schweregraden noch unterteilen, wie dies schon häufiger geschehen ist. Entsprechendes gilt für eine parasympathische Gruppe. Birkmeyer u. Winkler kommen so z. B. zu ihrer Einteilung der vegetativen Funktionsstörungen. Jedoch liegt bei der Übernahme einer solchen Einteilung die Gefahr einer Schematisierung und des Einordnens jedes Symptoms bzw. Befundes um jeden Preis sehr nahe. Zudem ist gerade bei den Symptomen geringerer vegetativer Störungen die Beachtung der Wilderschen Ausgangwertsregel unbedingt notwendig. Die Erfassung des vegetativen Ausgangswertes ist aber nur unter idealen und exakten Bedingungen möglich, die trotz aller Bemühungen bei unseren Erhebungen nicht gegeben waren.

Daher nahmen wir kein bekanntes oder zurechtgelegtes Einteilungsschema zu Hilfe, sondern es wurden gleiche Symptome gesammelt und das zahlenmäßige Vorkommen bestimmt.

Bei dem Symptom Schlafstörungen wurden in der Gruppe der Stark-Belärmten folgende Angaben gemacht (die Anzahl dieser Angaben ist in Klammern angegeben): Immer müde (4), sehr leichter Schlaf (7), Schlaflosigkeit (2), Einschlafstörungen (9), sehr unruhiger Schlaf (10), ständiges Schlafbedürfnis (2), tiefer, aber zu kurzer Schlaf (1), Schlafmittelbenutzung (2), periodenhaft wechselnd guter und schlechter Schlaf (2). Einige dieser Symptome wurden nun zu sog. Symptomgruppen zusammengefaßt. „Immer müde", „Schlafbedürfnis" und „tiefer, aber zu kurzer Schlaf" wurden zusammengefaßt zur Symptomgruppe „Schlafbedürfnis". „Sehr leichter Schlaf", „Schlaflosigkeit" und „unruhiger Schlaf" wurden als „Schlafstörungen" bezeichnet. Aus den 10 zuerst angegebenen Symptomen wurden auf diese Weise 5 Symptomgruppen: Wechselnde Schlafqualitäten, Schlafbedürfnis, Einschlafstörungen, Schlafstörungen, Schlafmittelbenutzung.

Bei der schwach-belärmten Gruppe wurden folgende Symptome angegeben: leichter Schlaf (10), Schlafbedürfnis (8), Einschlafstörungen (4) und unruhiger Schlaf (4). „Leichter Schlaf" und „unruhiger Schlaf" konnten wieder zur Symptomgruppe „Schlafstörungen" zusammengefaßt werden.

Man sieht, daß bei den Schwach-Belärmten 2 Symptomgruppen, nämlich wechselnde Schlafqualitäten und ständige Schlafmittelbenutzung gar nicht vorkommen, obwohl aus der Tabelle 2 hervorging, daß die Häufigkeit der insgesamt vorkommenden Symptome bei den Schwach-Belärmten größer war als bei den Stark-Belärmten (Quotient 0,93).

Bearbeitet man in dieser Weise alle vorgebrachten Symptome bzw. alle Befunde und ordnet sie vergleichend, so erkennt man, daß es eine kleine Zahl von wahrscheinlich lärmbedingten Symptomen gibt.

Symptome, die das Tagesbefinden und die Wetterfühligkeit betreffen, scheinen bei den Stark-Belärmten vermehrt aufzutreten. Gleichgewichtsstörungen treten zwar nur in geringer Zahl auf, sind jedoch gegenüber den Gleichgewichtsstörungen bei den Schwach-Belärmten sehr viel vermehrt. Bei der stark-belärmten Gruppe klagen viel mehr Leute über Trockenheits- und Durstgefühle, Geschmacksbeeinträchtigung, Schluckbeschwerden und Neigung zu Erkältungen als bei der schwach-belärmten Gruppe. Bei den Beschwerden, die den Magen-Darm-Traktus betreffen, ergibt sich in der Symptomgruppe der Verdauungsbeschwerden (im Sinne von Obstipationen) und bei den psychisch bedingten Magenbeschwerden (Abneigung bis Unverträglichkeit bestimmter Speisen) ein deutlich größerer Anteil bei den Stark-Belärmten gegenüber den Schwach-Belärmten.

Beim medizinischen Befund fällt auf, daß die Stark-Belärmten vermehrt eine blasse und gespannte Haut haben, daß ihre Schleimhäute blaß, Mund- und Rachenraum relativ trocken sind, die Zunge häufig belegt ist und vermehrt krankhafte Befunde in Form akuter oder chronischer Entzündungen (Tonsillitiden, Bronchitiden) gefunden werden. Die Oberbauchbefunde in Form von Druckschmerzhaftigkeit und Resistenzen sind ebenfalls bei den Stark-Belärmten häufiger. Im Reflexgeschehen sind Unterschiede nur beim Chvostekschen Reflex aufgetreten. Die Befunde des Herzens ergeben hinsichtlich pathologischer Geräusche keine Unterschiede, jedoch ist der Prozentsatz der Tachycardien, der unregelmäßigen Herzaktionen und der Extrasystolen sehr viel größer als bei den Schwach-Belärmten. Weiterhin ist bemerkenswert, daß bei den Stark-Belärmten in einem sehr hohen Prozentsatz Paraesthesien in den Extremitäten, Blauwerden und Absterben der Finger auftreten, während diese Symptome bei den Schwach-Belärmten nur geringgradig anzutreffen sind.

Um eine Aussage über den Grad der Zufallswahrscheinlichkeit und über die Unterschiedssignifikation unserer Befunde machen zu können, wurden alle Werte nach der Methode des χ^2-Verfahrens geprüft.

Die soeben erwähnten Symptome und Befunde zeichnen sich durch ein besonders hohes χ^2 gegenüber den übrigen Symptomen (bzw. Befunden) aus. Sie sind dargestellt in der Abb. 2.

Die Ergebnisse der Blutbestimmungen sind wenig aufschlußreich. Bei der Auszählung der eosinophilen Leukocyten ergeben sich keine Unterschiede; die durchschnittlichen Werte liegen im Normalbereich und auch die Streuung beschränkt sich auf den Normalbereich. Bei keinem Untersuchten ging der Anteil der Eosinophilen über 9% hinaus. Im Mittel wurde bei den Stark-Belärmten ein Prozentsatz von 2,8% und bei den Schwach-Belärmten von 2,9% an eosinophilen Leukocyten gefunden.

Die Calcium- und Kaliumbestimmungen erbringen insgesamt keine charakteristischen Ergebnisse, was dementsprechend auch für die Quotienten aus Kalium/Calcium gilt. Sowohl die Kaliumwerte wie auch die Calciumwerte ließen bei einer Darstellung eine geradezu ideale Normalverteilung in den physiologischen Bereichen erkennen.

Bei den Gesamteiweißbestimmungen und bei den Bestimmungen der Albuminanteile ergaben sich ebenfalls keine charakteristischen Ergeb-

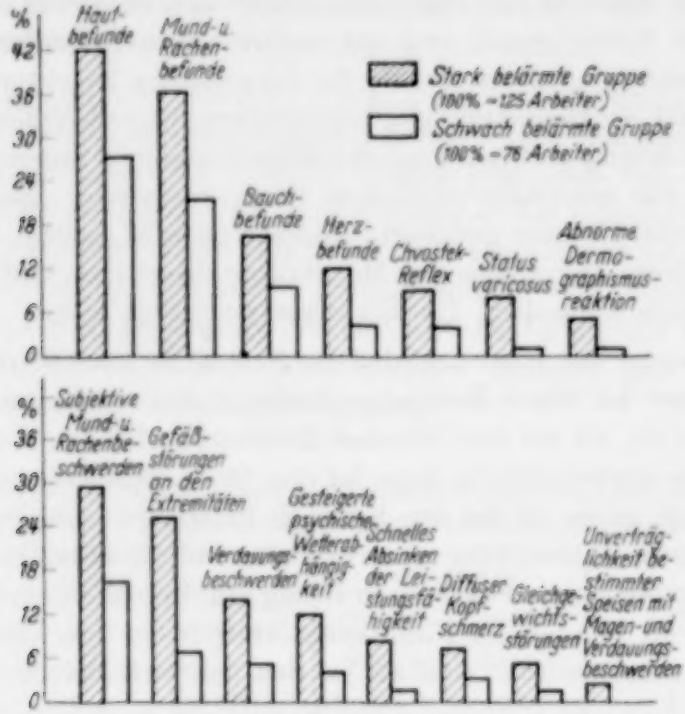


Abb. 2. Ergebnisse der Untersuchungen bei den ersten 201 Arbeitern (schwach-belärmte Gruppe 76, stark-belärmte Gruppe 125 Arbeiter). Oben: Anzahl (in Prozent) der vom Untersucher festgestellten anormalen Befunde. Unten: Anzahl (in Prozent) der von den Arbeitern mitgeteilten Symptome

nisse. Auch hier zeigte sich wieder eine normale Verteilung der Häufigkeiten der beiden Gruppen um einen Mittelwert von 7,2 mg-%. Lediglich 6 Werte lagen bei 9—10 mg-%. Bei einer Nachprüfung ergaben sich bei 3 Arbeitern chronische Organleiden (Nephritis, Bronchitis). Bei den übrigen fanden sich zwar keine organischen Krankheiten, aber eine zweite Serumeiweißbestimmung nach 3 Monaten ergab einen nicht mehr so hohen Serumeiweißspiegel wie er bei der ersten Bestimmung noch bestand. Insgesamt läßt sich also aus den Blutuntersuchungen kein schlüssiges Ergebnis ablesen, welches für den Beweis einer Lärmwirkung verwandt werden könnte.

Es wurde schon eingangs erwähnt, daß die Aktualgeneseproben nicht für eine lärmspezifische Ausdeutung gedacht waren. Trotzdem wurde geprüft, ob sich bei einer der beiden untersuchten Gruppen eine charakte-

ristische Zahl von Antworten, eine bestimmte Folge der Sinnfindung oder der Vorgestalt oder eine bestimmte Folge des Verlaufs zeigte. Bei der Auswertung wurden die Richtlinien von Voigt genau eingehalten. Jedoch ließ sich in keiner der vier betrachteten Beziehungen ein signifikanter Unterschied feststellen.

Bei der Auswertung des psychologisch-anamnestischen Teils der Untersuchung hätte es keinen Sinn gehabt, alles von den Einzelnen Vorgebrachte zu sammeln und zahlenmäßig darzustellen, wie es bei der Auswertung der Symptomatik und des medizinischen Befundes geschehen ist. Noch mehr als bei der Angabe der körperlichen Symptome sind die Angaben und die Bewertung der betrieblichen, wirtschaftlichen, häuslichen und wohnungsmäßigen Lage des Einzelnen nur in ihrem sinnhaften, im Grunde nur qualitativ erfaßbaren Bezug zu deuten. Zudem ist das Zahlenmaterial für eine gesicherte Aussage noch zu gering. Jedoch ergaben sich beim Durchlesen der Mitschriften dieser standardisierten Interviews einige Tatsachen, die hier schon mitgeteilt seien.

Man gewinnt den Eindruck, daß das Verhältnis zum Betrieb und das Familienleben bei Stark-Belärmten häufiger einer größeren Belastung unterworfen ist, als bei den Schwach-Belärmten, daß die Wohnverhältnisse und die wirtschaftliche Lage bei den Stark-Belärmten weniger Anlaß zur Klage geben als bei den Schwach-Belärmten. Bei den Angaben über die eigene Entwicklung ist zu ersehen, daß die anlagemäßigen und entwicklungsbedingten Faktoren in Bezug auf die Anfälligkeit und Auslösbarkeit von vegetativen Funktionsstörungen bei den Lärmarbeitern geringer bewertet worden sind als bei den Schwach-Belärmten.

5. Die Ergebnisse der Gesamtuntersuchung

Die einzelnen Untersuchungen der ersten 201 Arbeiter waren sehr zeitraubend. Die Auswertung dieser 201 Untersuchungen geschahen daher, um den Untersuchungsumfang auf die für die Lärmwirkung wichtigsten Bereiche zu begrenzen. Auf Grund der statistischen Bearbeitung der Untersuchungsergebnisse war es nicht mehr notwendig, bei der weiteren Untersuchung alle übrigen Symptome *außer den in Abb. 2 angegebenen* länger zu verfolgen. Die Blutuntersuchung wie auch die objektiven psychologischen Verfahren hatten sich als wenig charakteristisch erwiesen und brauchten ebenfalls nicht weiter verfolgt zu werden. Die sozialpsychologische Untersuchung ergab eine größere Labilität der Lärmarbeiter, was jedoch an einem größeren Kollektiv eindeutiger bewiesen werden müßte. Das Ziel der Hauptuntersuchung war es also, an einem genügend großen Kollektiv das Vorkommen der in der Voruntersuchung ermittelten Symptome und Befunde weiter zu verfolgen. Die einzelne Untersuchung kürzte sich dadurch auf 20—40 min ab.

Nach Abschluß der 1005 Untersuchungen wurde festgestellt, daß das mittlere Lebensalter der untersuchten Arbeiter bei 42 Jahren lag. Die Arbeiter aus den Lärmbetrieben hatten ein durchschnittliches Lebensalter von 42,9 Jahren und diejenigen aus der schwach-belärmten Gruppe ein Durchschnittsalter von 41,4 Jahren.

Alle Arbeiter waren durchschnittlich 11,2 Jahre an ihrem Arbeitsplatz. Die Gruppe der Lärmarbeiter wies ein mittleres Arbeitsalter von 11,1 Jahren auf und das Durchschnittsarbeitsalter der Arbeiter an schwach-belärmten Arbeitsplätzen betrug 11,4 Jahre.

Die Symptome und Befunde, die sich bei den 669 Stark-Belärmten und 336 Schwach-Belärmten insgesamt finden ließen, sind in der Tabelle 3 zusammengestellt worden. Aus ihr ersieht man, daß von den jeweils 1005 möglichen Befunden (bzw. Symptomen) in den einzelnen Bereichen die Haut-, Herz- und Mund-Rachenbefunde absolut und prozentual gesehen, hervorragen, ebenso die Gefäßstörungen und Gleichgewichtsstörungen bei den Symptomen. Ebenso läßt die Tabelle die Bestätigung zu, daß bei den Stark-Belärmten häufiger Befunde und Symptome auftreten als bei den Schwach-Belärmten.

Tabelle 3. *Übersicht über die Symptome und Befunde von vegetativen Funktionsstörungen bei 1005 Hüttenarbeitern (lärmschwache Gruppe 336, lärmstarke Gruppe 669 Arbeiter)*

Symptome	Gesamtanzahl		Davon bei der schwach belärmten Gruppe		Davon bei der stark belärmten Gruppe		Unterschied		
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	χ^2	p	
Gefäßstörungen oder abnorme Sensationen an den Extremitäten . . .	238	24	54	16	184	28	16,21	0,1—0,01	ss
Gleichgewichtsstörungen .	179	18	51	15	128	19	2,37	10—20	ns
Abnorme Sensationen im Mund- und Rachenraum (Trockenheitsempfinddung o. ä.)	184	18	53	16	131	20	2,16	10—20	ns
Häufiger diffuser oder halbseitiger Kopfschmerz	228	23	71	21	157	24	0,69	30—50	ns
Schnelles Absinken der Leistungsfähigkeit . .	107	11	40	12	69	6	0,60	30—50	ns
Gesteigerte psychische Wetterabhängigkeit . .	171	17	60	18	112	17	0,20	50—70	ns
Verdauungsbeschwerden (Obstipationen o. ä.) . .	150	15	46	14	100	16	0,59	30—50	ns
Psychogene Magenbeschwerden	134	13	44	13	90	14	0,02	80—90	ns
	1391 17,3%		419 15,6%		971 18,3%				

Tabelle 3. (Fortsetzung)

Befund	Gesamtanzahl		Davon bei der schwach belärmten Gruppe		Davon bei der stark belärmten Gruppe		Unterschied		
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	χ^2	p	
Herzbefunde (Rhythmusstörungen u.a.)	214	21	53	16	161	24	11,84	0,1—0,01	ss
Haut (Blässe, Gespanntheit ohne erkennbare organische Krankheit)	307	31	78	23	229	34	5,18	1—2	ws
Weitere Befunde (Basedowkrankheit, Nephrose u.a.)	88	9	38	11	50	8	4,14	2—5	ws
Reflexgeschehen (CHVOSTEK)	131	13	37	11	94	14	3,62	5—10	ns
Mund- und Rachenbefunde (Schleimhautblässe)	191	19	53	16	138	21	3,45	5—10	ns
Extremitäten (Varicen usw.)	136	14	39	12	97	15	2,48	10—20	ns
Abnorme Dermographismusreaktion	35	4	10	3	25	4	0,38	50—70	ns
Mund- und Rachenbefunde (organisch)	210	21	67	20	143	21	0,28	50—70	ns
Befunde innerer Organe, Druckresistenzen in der Magengegend, Gallengegend o.ä.	92	9	30	9	62	9	0,01	9 —95	ns
	1404 15,5%		405 13,4%		999 16,6%				

ss = $p < 0{,}1\%$ Unterschied = sehr signifikant; s = $p < 1{,}0\%$ Unterschied = signifikant; ws = $p < 5{,}0\%$ Unterschied = wahrscheinlich signifikant; ns = $p > 5\%$ Unterschied = nicht signifikant.

Durch die Anwendung der χ^2-Methode sind wir wieder in der Lage, von der vorliegenden Untersuchung auf die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens der gefundenen Symptome und Befunde auf das Lärmkollektiv zu schließen. Eine statistische Signifikanz weisen dabei auf: Gefäßstörungen an den Extremitäten, Hautbefunde und Herzbefunde. Das Symptom „Sensationen im Mund- und Rachenraum" ist trotz hohem χ^2 statistisch nicht signifikant, d. h. es ist möglich, daß es immer noch zufallsbedingt sein kann, jedoch spricht das hohe χ^2 des Befundes „Mund-Rachen (trocken-blaß)" dafür, daß hier Zusammenhänge vorliegen, die sich vielleicht erst bei einer noch größeren Anzahl von Untersuchungen als signifikant auszeichnen könnten. Bei den Befunden: Extremitäten (Varicen) und Reflexe (Chvostek) und beim Symptom der Gleichgewichtsstörungen liegen ebenfalls hohe Wahrscheinlichkeiten vor, so daß sie für die weitere Betrachtung noch nicht ausfallen dürfen wie

die dermographischen Befunde, die organischen Rachenbefunde, die inneren Befunde oder wie die wenig aussagekräftigen Symptome: Schnelles Absinken der Leistungsfähigkeit, psychische Wetterabhängigkeit, Abneigung und Unverträglichkeit bestimmter Speisen mit Magen- und Verdauungsbeschwerden, häufiger diffuser oder halbseitiger Kopfschmerz, Verdauungsbeschwerden. Waren in der Tabelle 3 alle erhobenen Befunde und vorgebrachten Symptome in der Übersicht dargestellt worden, so gibt die Abb. 3 nur noch die häufigsten und somit die in Zu-

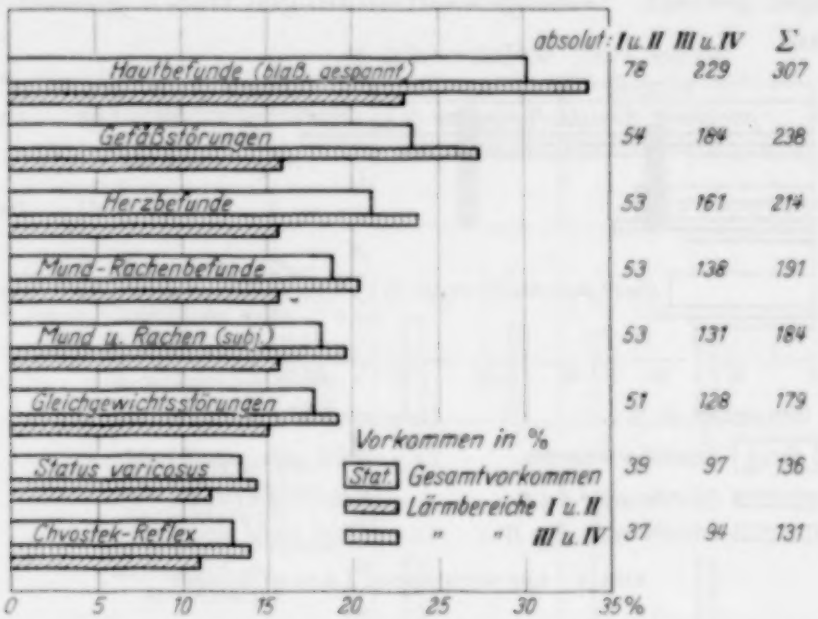


Abb. 3. Die häufigsten vegetativen Funktionsstörungen bei 1005 Lärmarbeitern der Hüttenindustrie (lärmschwache Gruppe I und II: 336 Arbeiter; lärmstarke Gruppe III und IV: 669 Arbeiter)

sammenhang mit dem Lärm wichtigen Symptome und Befunde wieder Die Ordnung ist auch hier wieder nach dem Prinzip der größten Häufigkeit vorgenommen worden. Dabei sind die statistisch signifikanten Symptome in der Beschriftung nach rechts eingerückt (Abb. 3).

Betrachtet man die in der Abb. 3 dargestellten Symptome eingehender, so stellt man fest, daß mehrere Symptome in Bezug auf ihre Genese zusammengefaßt werden könnten. Dies ist in Abb. 4 geschehen. Die Gefäßstörungen, Hautbefunde, Mund- und Rachenbefunde und die subjektiven Mund- und Rachensymptome sind als „periphere Kreislaufsymptome" zusammengefaßt worden. In der zahlenmäßigen Erfassung dieses Symptoms sind alle die Arbeiter enthalten, bei denen eines oder mehrere oder alle dieser Symptome vorkommen. Mehr als die Hälfte der Lärmarbeiter zeigen also periphere Kreislaufstörungen (Abb. 4).

Für die praktischen Belange wäre das folgende noch von Bedeutung. Bei einer Aufstellung über die häufigsten Erscheinungen der einzelnen

Symptome und Befunde an den jeweiligen Arbeits*plätzen* ergab sich: Gefäßstörungen treten besonders häufig auf in Kraftwerken, Maschinenbetrieben, Putzereien, Reparaturwerkstätten, Walzwerken und Zementwerken. Verdauungsbeschwerden fanden sich besonders häufig in Kraftwerken und Zementwerken. Die subjektiven Mund- und Rachenbeschwerden waren am häufigsten anzutreffen in Putzereien, Reparaturwerkstätten, Stahlwerken, Walzwerken, Zementwerken. Über häufige diffuse Kopfschmerzen wurde am meisten in Maschinenbetrieben und Adjustagen geklagt. Gleichgewichtsstörungen traten gehäuft in Adjustagen auf.

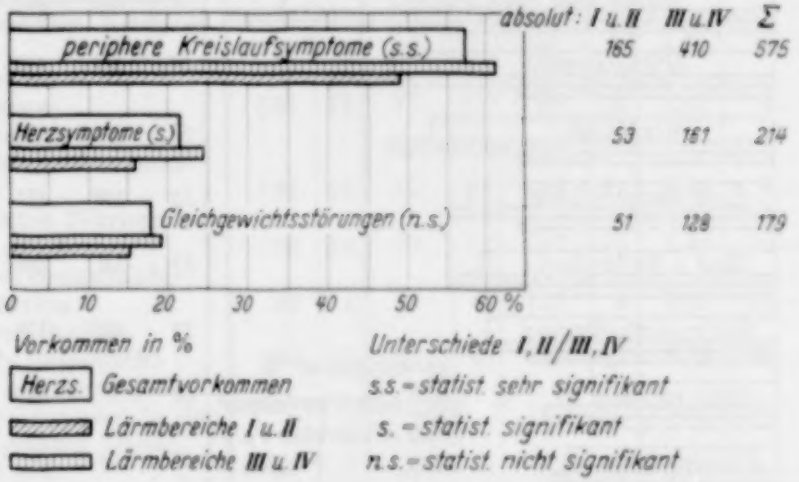


Abb. 4. Die wichtigsten Lärmwirkungen

Da in den einzelnen Betrieben verschiedenartige Arbeiten gefordert werden, ist es weiterhin von Interesse, bei welchen Berufs*gruppen* sich Schwerpunkte des Auftretens einzelner Symptome und Befunde finden. Eine diesbezügliche Nachforschung erbrachte dieses Ergebnis: Gefäßstörungen stellten sich am meisten bei Maschinisten und Walzwerksarbeitern ein. Magenbeschwerden wiesen besonders die Maschinisten auf. Über Trockenheitsgefühle (subjektive Mund- und Rachensymptome) klagten am häufigsten Walzwerksarbeiter, Schweißer und Brenner. Kopfschmerzen traten am meisten auf bei Maschinisten, Schweißern und Brennern sowie bei Walzwerksarbeitern. Mit Gleichgewichtsstörungen waren Schlosser und Nieter, Schweißer und Brenner sowie Maschinisten besonders belastet. Maschinisten klagten viel über schnelles Absinken der Leistungsfähigkeit. Bei Herzbefunden (unregelmäßige Aktion usw.) fielen die Adjustagenarbeiter durch große Häufigkeit auf. Das Reflexgeschehen zeigte vermehrt Anomalien bei Maschinisten und Schmieden. Adjustagenarbeiter, Maschinisten, Schlosser und Nieter sowie Schweißer und Brenner fielen besonders häufig durch blasse und gespannte

Haut (Hautbefunde) auf. Die objektiven Mund- und Rachenbefunde (Abblassung der Schleimhäute) konnten am häufigsten erhoben werden bei Schmieden, Schweißern und Brennern, Drehern und Maschinisten.

Extremitätenbefunde (Varicen) und die übrigen Symptome und Befunde zeigten weder in bestimmten Betrieben noch in bestimmten Berufsgruppen gehäuftes Vorkommen.

Diese Zusammenstellungen lassen erkennen, daß in Betrieben wie auch in Berufsgruppen, die einer starken Lärmbeeinflussung unterliegen,

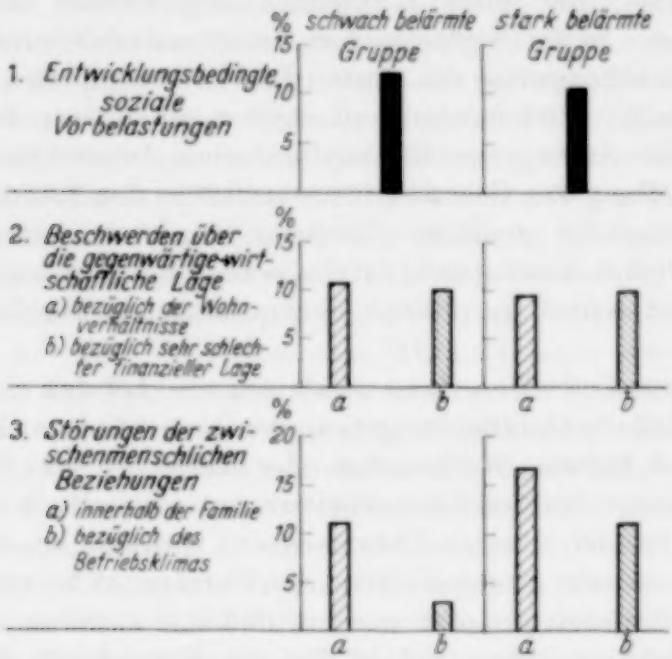


Abb. 5. Zahlenmäßiges Ergebnis eines standardisierten Interviews über die psychische und soziale Lage bei 1005 Hüttenarbeitern (lärmschwache Gruppe 336, lärmstarke Gruppe 669 Arbeiter)

der Prozentsatz an wahrscheinlich lärmbedingten Symptomen und Befunden erwartungsgemäß hoch ausfällt.

Die Ergebnisse der sozialpsychologischen Untersuchung (standardisiertes Interview) sind in der Abb. 5 dargestellt. Der in der Voruntersuchung gewonnene Eindruck bestätigte sich. Die Lärmarbeiter wiesen vermehrt Spannungen im häuslichen und betrieblichen Klima auf, obwohl sie wohnungsmäßig und wirtschaftlich keineswegs in einer benachteiligten Lage gegenüber den Arbeitern der schwach-belärmten Gruppe sind. Weiterhin sind die sozialen Vorbelastungen bei den Lärmarbeitern geringer. Dies bedeutet, daß sie ihrem Herkommen nach gesunder, vitaler und weniger belastet sind als die Angehörigen der schwach-belärmten Gruppe (Abb. 5).

6. Diskussion

In der zu Beginn dieser Mitteilung erwähnten Arbeit von SEYFARTH „Ergebnisse der Untersuchungen von 120 Arbeitern in Großlärmbetrieben" wurde versucht, ebenfalls lärmbedingte Symptome zu finden, sowie eine eingehende Betrachtung und sinnvolle Erklärung zu geben. Wenn auch das Zahlenmaterial wesentlich geringer war als es bei den vorliegenden Untersuchungen zur Verfügung gestanden hat, und wenn auch keine Kontrollgruppe aus ruhigen Betrieben zur Untersuchung herangezogen wurde, so liegt der große Wert der Seyfarthschen Arbeit in dem qualitativen Nachweis, daß durch Lärmeinwirkung nervöse Störungen entstehen können. In der Seyfarthschen Arbeit unterblieb leider die statistische Betrachtungsweise des ganzen Problems zugunsten der Deskription individueller Mitteilungen und eigener subjektiver Beurteilungen. Insofern ist der Aussagewert der Seyfarthschen Arbeit hinsichtlich einer realen Beurteilung des Gesundheitszustandes in den Lärmbetrieben gering. Wenn auch der qualitative Nachweis von Lärmschädigungen schon einen wesentlichen Ansatzpunkt für die weitere Bearbeitung des Problems darstellt, so ist es doch unerläßlich, eine quantitative Bearbeitung durchzuführen.

Im Verlaufe dieses Vorgehens ergab sich also bei den eigenen Untersuchungen, daß die Gefäßstörungen an den Extremitäten (Paraesthesien in Armen und Beinen, Weißwerden oder Absterben von Fingern usw.) „sehr signifikant" bei den Lärmarbeitern unterschieden waren von dem Vorkommen bei den übrigen Untersuchten. Auffällig ist, daß diese Gefäßstörungen in sehr großer Zahl bei den Putzern (48%) auftraten. Hier muß natürlich daran gedacht werden, daß das ständige Arbeiten mit Preßluftmeißeln in hohem Grade für die Entstehung dieser Gefäßstörungen verantwortlich gemacht werden kann. Andererseits können aber die Gefäßstörungen bei Putzern nicht nur rein mechanisch erklärt werden, da andere Berufsgruppen ohne diese mechanische Belastung ebenfalls hohe Prozentsätze von Leuten mit Gefäßstörungen aufweisen. Es zeigte sich, daß der Unterschied zwischen stark- und schwach-belärmter Gruppe auch dann noch „signifikant" war, wenn die Putzer aus der stark-belärmten Gruppe eliminiert wurden. Es erhebt sich somit die Frage, ob die Gefäßstörungen bei Putzern, die bisher als durch Erschütterungen verursacht betrachtet wurden, nicht primär durch die Lärmwirkungen hervorgerufen werden, oder daß das Zusammentreffen beider Einwirkungen zu einer besonderen Häufung der Erscheinungen führt.

Ebenfalls als wahrscheinlich lärmbedingt können die erhobenen Hautbefunde angesehen werden, da diese Befunde sich bei den Lärmarbeitern sehr signifikant von den entsprechenden Befunden bei den Arbeitern aus ruhigen Betrieben unterscheiden. Einen Beweis für die Lärmbedingtheit könnte möglicherweise eine Arbeit von SILINK und SEDLACEK über den

„psychothermischen Reflex" erbringen (minimale Temperaturschwankungen der Haut unter Lärmeinfluß). In dieser Arbeit wird die Ansicht geäußert, daß der psychothermische Reflex eine Reaktion der vegetativen Nerven — vielleicht der Gefäßnerven — auf psychische Reize sei; es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine selbständige Reaktion der Arteriolen des Unterhautgewebes. Diese Annahme wurde inzwischen durch die Untersuchung von Lehmann und Meyer-Delius experimentell bewiesen. Sie stellten fest, daß unter Lärmeinfluß eine periphere Vasoconstriction auftritt. Ob die vegetative Reaktion dabei über die psychische und damit corticale Affektion erreicht wird oder ob sie rein somatisch, subcortical auslösbar ist, möge dabei nicht erörtert werden. Beweisend für die positiven Hautbefunde der vorliegenden Untersuchungen sind die experimentellen Befunde in jedem Falle. Auch die vorher erwähnten Gefäßstörungen lassen eine Erklärung durch die experimentellen Lärmbefunde zu. Ebenso verhält es sich mit den Herzbefunden. Sie erfahren ihre Bestätigung nicht nur dadurch, daß schon Lehmann und Tamm Veränderungen in der Größe des Herzschlagvolumens bei Lärmeinwirkung feststellten. Auch durch die kreislaufdynamischen Folgerungen aus den Versuchen von Meyer-Delius wäre ein Beweis zu erbringen. Darüber hinaus haben aber auch Rushmer et al. mit ihren Herzkammer-Dimensionsmessungen gefunden, daß Funktionsveränderungen des Herzens durch starke akustische Reize bewirkt werden können. Sie konnten volumetrisch Amplitudenzunahme der Durchmesseramplituden in der linken Herzkammer in beiden Richtungen (apikal-aortal und in mehreren Querrichtungen) feststellen; dies bedeutet eine stärkere diastolische Füllung und eine erhöhte systolische Kontraktion ohne Pulsbeschleunigung. Im Einklang mit diesen experimentellen Befunden steht, daß trotz der Herzbefunde in unseren Untersuchungen wesentliche Pulsbeschleunigungen oder Blutdruckerhöhungen pathologischer Formen nicht gefunden wurden.

Somit dürfte erwiesen sein, daß Gefäßstörungen, Hautbefunde und Herzbefunde im angegebenen Sinne bei Lärmarbeitern durch Lärm verursacht sind und als „lärmbedingte" Symptome bzw. Befunde angesprochen werden dürfen. Der Beweis kann mit Hilfe der bisherigen Ergebnisse der experimentellen Lärmforschung geführt werden.

Eine weitergehende Deutung als die hier gegebene dürfte verfrüht sein. Es ließe sich theoretisch beispielsweise folgern, daß bei intensiver Lärmbeeinflussung vermehrt diastolische Füllung des Herzens auftritt, so daß bei Erreichen einer maximalen Füllung eine wenn auch nur leichte Rückstauung in den venösen Schenkel des Kreislaufs sich denken ließe, ehe es zu einer Erhöhung der Schlagfrequenz über nervös-reflektorische Beeinflussung kommt. In diesem Sinne ließe sich eine zwar nur wenig überzeugende Erklärung des vermehrten Auftretens varicöser Zustände

bei Lärmarbeitern (statistisch nicht signifikant, aber doch auffällig) finden, die definitive Antwort müßten jedoch experimentelle plethysmographische Versuche an Extremitäten erbringen.

Durch die vorliegende Untersuchung dürfte bewiesen sein, daß durch Lärm das gesamte vegetative Nervensystem beeinflußt wird und Funktionsstörungen auftreten. In diesem Sinne ist es auch verständlich, daß bei den Lärmarbeitern auffällig viel Schleimhautabblassungen im Mund- und Rachenraum beobachtet wurden und bei den Betroffenen fast immer das Gefühl der Trockenheit im Mund- und Rachenraum auftrat. Wenn auch der Einfluß ungünstiger Bedingungen (zugige Hallen, Hitzeeinflüsse o.ä.) in manchen Fällen sicher nicht geleugnet werden kann, so kann doch der Einfluß des Lärms auf die Gefäßreaktion in diesem Zusammenhang nicht abgelehnt werden. HESS hat schon darauf hingewiesen, daß sezernierenden Drüsen keine lokale vegetative Autonomie zukommt, sondern daß die Sekretion von übergeordneten vegetativen Zentren reguliert wird. Wenn also Trockenheit*gefühle* auftreten, so sind sie in erster Linie durch die Gefäßreaktionen zu erklären und erst in zweiter Linie läßt sich bei sehr starken Dysregulationen, also regelrechten Erkrankungen, eine tatsächliche Trockenheit beobachten, die durch herabgesetzte Sekretion der Drüsen zu erklären wäre. Als Reaktion des Vegetativums in seiner Gesamtheit auf Lärm muß auch die allgemeine mechanische Erregbarkeit (Chvostek-Reflex) und das häufigere Vorkommen von Gleichgewichtsstörungen betrachtet werden.

Daß direkte organische Befunde („weitere Befunde" in den Berechnungen) signifikant häufiger bei Schwach-Belärmten auftreten, ist ein Zeichen für die größere Widerstandskraft von Lärmarbeitern. Vor ihrem Eintritt in den Lärmbetrieb waren sie fast alle kerngesund und nicht belastet, wie aus den Beurteilungen der Anamnesen immer wieder zu entnehmen ist. Ein kranker Mann, sei es ein Basedowkranker oder mit sonstigen organischen Leiden behafteter, wird gar nicht erst in einem Lärmbetrieb arbeiten oder nach kurzer Zeit aufhören.

Um so schwerer wiegt in diesem Zusammenhang die Schlußfolgerung aus den sozialpsychologischen Erhebungen. Eine ins Gewicht fallende psychische und soziale Vorbelastung im bisherigen Leben der einzelnen Untersuchten ist in der Gruppe der Lärmarbeiter weniger häufig festgestellt worden als in der Gruppe der Schwach-Belärmten. Dies bedeutet also, daß Lärmarbeiter vor dem Eintritt in den Lärmbetrieb gesunder waren. Die Beschwerden über die Wohnverhältnisse sind bei beiden Gruppen gleich häufig vorgebracht worden. Gleich häufig in beiden Gruppen waren auch Beschwerden über außergewöhnliche finanzielle Belastungen. Wenn daher in den zwischenmenschlichen Beziehungen — im Familienleben wie auch bei der Zusammenarbeit an der Arbeitsstätte — bei Lärmarbeitern häufiger Störungen in Form von

Gereiztheit, Kontaktstörungen u.ä. auftreten, so lassen sich diese nicht auf die äußeren Verhältnisse oder gar auf Vorbelastungen im bisherigen Leben zurückführen. Auch die medizinischen Anamnesen ergeben keine ausreichenden Begründungen für diese Störungen im zwischenmenschlichen Zusammenleben. Es darf also angenommen werden, daß der Einfluß des Lärms hierfür verantwortlich gemacht werden kann.

Wir erkennen also hier den Lärm in seiner psychischen, in seiner belästigenden Wirkung, nachdem im bisherigen Verlauf der Untersuchung die somatische Schädlichkeit klar erkannt werden konnte. Inwieweit nun die psychische Wirkung somatische Veränderungen bewirkt oder umgekehrt die somatischen Veränderungen psychische Wirkungen bedingen, kann und soll hier noch nicht eindeutig beantwortet werden.

Es erhebt sich in diesem Zusammenhang noch die Frage, ob die psychischen Wirkungen des Lärms nicht eine andere Ursache haben. Wenn man längere Zeit starkem Lärm ausgesetzt ist, kommt es anschließend zum bekannten Vertaubungsgefühl. In diesem Zustand fühlt man sich unsicher und ist leicht reizbar, weil man z. B. über die Lautstärke seiner eigenen Sprache keine Kontrolle mehr hat. Bei fortschreitender Schwerhörigkeit wird dieses Unsicherheitsgefühl zu einem fortdauernden Bestandteil der Psyche und bewirkt fast charakteristisch zu nennende Verhaltensweisen. Die Betroffenen werden in sich gekehrt, scheu und dabei sehr empfindlich und haben Minderwertigkeitsgefühle, da sie sich in der Öffentlichkeit nicht mehr vollwertig vorkommen. Sie sind sensibilisiert in den zwischenmenschlichen Beziehungen.

So vorteilhaft es erscheinen mag, definiert zu unterscheiden zwischen vegetativen, psychischen und die Hörfähigkeit verändernden Wirkungen des Lärms, so wenig lassen sich oft die Wirkungen isoliert erkennen.

Abschließend sei noch einmal darauf hingewiesen, daß in dieser Mitteilung nur über einen Vergleich von Arbeitern in starkem und solchen in geringem Lärmmilieu berichtet werden konnte. Es ist aber wahrscheinlich, daß ein Vergleich zwischen Arbeitern aus lärmschwachem Milieu und Angehörigen einer lärmfreien Gruppe (Lärmbereich 0) ebenfalls charakteristische Unterschiede bringen wird.

Zusammenfassung

Aus Betrieben der deutschen Hüttenindustrie wurden 1005 Arbeiter medizinisch und psychologisch untersucht, um die Entstehung vegetativer Funktionsstörungen durch Lärmeinwirkung nachweisen zu können. 669 Arbeiter waren in Betrieben beschäftigt, die einen starken Lärmeinfluß aufwiesen (entsprechend den Lärmbereichen III und IV des Lärmbereichsschemas nach Lehmann). Die übrigen 336 Arbeiter entstammten ruhigen Betrieben (Lärmbereiche I und II).

Bei jeder Untersuchung wurde das subjektive Befinden möglichst genau erfaßt und ein medizinischer Befund erhoben, sowie einige Bestandteile des Blutserums — Kalium, Calcium, Globuline, Albumine — bestimmt. Die medizinischen und psychologischen Anamnesen wurden unter dem Blickpunkt erhoben, die Ursachen oder eine eventuelle Lärmbedingtheit der vegetativen Störungen zu erweisen.

Die Auswahl der Leute erfolgte unter dem Gesichtspunkt, einen möglichst wirklichkeitsgetreuen Durchschnitt zur Untersuchung heranzuziehen.

Eine Zwischenauswertung ergab bei den ersten 201 Arbeitern, daß bei Lärmarbeitern häufiger Symptome und Befunde vegetativer Funktionsstörungen auftraten als bei Arbeitern aus ruhigen Betrieben. Die Betrachtung der einzelnen vorgebrachten Symptome und Befunde zeigt, daß bei Lärmarbeitern ganz bestimmte Symptome im Vordergrund stehen. Diese wurden bei der anschließenden Untersuchung weiter verfolgt. Die Blutuntersuchungen und objektiven psychologischen Verfahren ließen keinen Lärmeinfluß erkennen.

Das Gesamtergebnis erbrachte die weitgehende Bestätigung der Untersuchungsergebnisse von der Voruntersuchung. Wiederum traten bei den Lärmarbeitern prozentual mehr Symptome und Befunde in Erscheinung als bei den übrigen. Gefäßstörungen an den Extremitäten, Hautbefunde (Abblassungen) und Herzbefunde (Rhythmusstörungen, Tachycardien, Extrasystolen) treten bei Lärmarbeitern statistisch signifikant vermehrt auf. Allgemeine mechanische Erregbarkeit (Chvostek-Reflex), Mund- und Rachensymptome bzw. -befunde und Gleichgewichtsstörungen scheinen ebenfalls bei Lärmarbeitern vermehrt aufzutreten. Weiterhin fallen Lärmarbeiter durch ihre besondere psychische Labilität auf.

Diese Ergebnisse finden weitgehende Stützung und Erklärung durch die bisherigen Ergebnisse der experimentellen Lärmforschung.

Literatur

Birkmayer, W., u. W. Winkler: Klinik und Therapie der vegetativen Funktionsstörungen. Wien: Springer 1951. — Gornall, A. G., C. J. Bardawill, and M. M. David: Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. J. biol. chem. **177**, 751—766 (1949). — Graf, O., R. Pirtkien, J. Rutenfranz u. E. Ulich: Nervöse Belastungen im Betrieb. 1. Teil: Nachtarbeit und nervöse Belastung. Forschungsbericht 530 des Wirtschafts- und Verkehrsministeriums NRW. Köln/Opladen: Westd. Verlag 1958. — Hess, W. R.: Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948. — Laird, D. A., and K. Coye: Psychological measurements of annoyance as related to pitch and loudness. J. acoust. Soc. Amer. **1**, 158—163 (1929). — Lehmann, G.: Der Kampf gegen den Lärm. Dtsch. med. Wschr. **82**, 465—470 (1957). — Lehmann, G., u. J. Meyer-Delius: Gefäßreaktionen der Körperperipherie bei Schalleinwirkung. Forschungsbericht 517 des Wirtschafts- und Verkehrsministeriums NRW. Köln-

Opladen: Westd. Verlag 1958. — Lehmann, G., u. J. Tamm: Über die Veränderungen der Kreislaufdynamik des ruhenden Menschen unter Einwirkung von Geräuschen. Int. Z. angew. Physiol. **16**, 217—227 (1956). — Meyer-Delius, J. Die Schalleinwirkungen auf den Menschen. Automobiltechn. Z., Okt. 1957. — Prolingheuer, K. H.: Die Anforderungsart „Lärm" im Rahmen der analytischen Arbeitsbewertung nach Euler-Stevens. Refa-Nachr. **2**, 51—53 (1956). — Rushmer, R. F., D. K. Crystal, C. Wagner, R. M. Ellis, and A. A. Nash: Continuous measurements of left ventricular dimensions in intact, unanesthetized dogs. Circulat. Res. **2**, 14-21 (1954). — Sander, F.: Experimentelle Ergebnisse der Gestaltpsychologie. X. Kongr. exper. Psychol., Bonn, 1927 (Sammelreferat). — Seyfarth, W.: Ergebnisse der Untersuchungen von 120 Arbeitern in Großlärmbetrieben. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **10**, 238—258 (1940). — Silink, K. U. u. K. Sedlacek: Der psychothermische Reflex. Čas. Lék. čes. **1941**, 1701—1702 [Tschechisch]. — Voigt, J.: Die Aktualgenese in der psychologischen Diagnostik. Psychol. Beitr. **2**, H. 4 (1956).

Dr. med. Dr. phil. Gerd Jansen,
Max-Planck-Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund, Rheinlanddamm 201

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 262—282 (1959)

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Altmann)

Zur pathologischen Anatomie der Talkumlunge

Von

H.-A. Müller, Berlin

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. März 1959)

Talk ist ein wäßriges Magnesiumsilikat, das als sekundäres Mineral aus der Umwandlung anderer Magnesiumsilikate durch Verwitterung entstanden ist und in blätterigen, schuppigen oder stengeligen Aggregaten als Talk im engeren Sinne, sowie in derben, dichten Massen als Speckstein gefunden wird. Seine Entstehung aus Sedimentgesteinen macht verständlich, daß ihm je nach Lagerstätte wechselnde Verunreinigungen beigemengt sind, von denen Serpentin (ein Magnesiumsilikat), Dolomit (ein Magnesiumcalciumkarbonat) und — besonders in den USA — Tremolit (ein Hornblendenasbest) als wichtigste angegeben werden[30, 43]. Daher bezieht sich die handelsübliche Bezeichnung „Talk" eher auf einen Stoff, der bestimmten physikalischen Anforderungen gerecht wird, als auf eine Substanz mit definierter chemischer Zusammensetzung[43]. Dieses geht deutlich aus den Untersuchungen von Schepers und Durkan[40] hervor, die in 8 von 35 Talkproben das gleichnamige Mineral nur in Spuren nachweisen konnten, dagegen in allen 35 Proben in wesentlichen Mengen eine oder mehrere andere Komponenten wie Tremolit, Glimmer, Karbonate und andere Mineralien vorfanden. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß sich auch die Bezeichnung „Asbest" nicht auf ein spezifisches Mineral bezieht, sondern für eine Anzahl verschiedener Mineralien gilt. Das Chrysotil, eine faserige Varietät des Serpentin, stellt den Hauptanteile des handelsüblichen Asbest dar, während die Mineralien der Amphibol-(Hornblende-)Gruppe in weit geringerem Maße verarbeitet werden. Das in diese Gruppe einzuordnende Tremolit gehört ebenso wie das Serpentin zu den Ausgangsminerialien des Talk[31].

Talkum wird in zahlreichen Gewerbezweigen verwandt, so z. B. in der Papier-, Textil-, Gummi-, Seifen-, Glas-, Schuh-, Akkumulatoren- und in der kosmetischen Industrie[22]. Die Inhalation dieses Mineralstaubes kann daher nicht nur bei Arbeitern in Talkbergwerken und Talkmühlen zu einer Pneumokoniose führen, sondern auch bei Personen, die in solchen Industriezweigen beschäftigt sind, was aus den zahlreichen Veröffentlichungen überwiegend klinischen Inhalts zur Genüge hervorgeht. Pathologisch-anatomisch indessen liegen gegenwärtig in der Literatur erst mehr oder minder ausführliche Berichte über 28 Fälle von obduzierten Talkstaub-

lungen vor[7, 12, 15, 17, 18, 24, 26, 29, 32, 33, 40, 51, 54], davon 4 im deutschen Schrifttum[4, 5, 16, 48]. Im einzelnen entstammten diese Fälle der Talk- bzw. Speicksteinindustrie[5, 12, 15, 29, 32, 33, 40, 48], Akkumulatorenfabriken[4, 17], der Gummiindustrie[16, 24, 26], der Papierindustrie[7], sowie einer Schuhfabrik[18].

Aus zahlreichen Berichten über postoperative extrapulmonale Talkumgranulome ist die unkomplizierte Gewebsreaktion gegenüber den Talkpartikeln grundsätzlich gut bekannt[8, 10, 25, 34, 36, 37, 47]. In der Lunge hat man aber wegen der wesentlich geringeren Größe der Staubteilchen mit Modifikationen dieses Bildes zu rechnen. Überdies läßt die wechselnde Zusammensetzung des Talk von vornherein unterschiedliche Gewebsreaktion erwarten, umsomehr als die Zahl der möglichen Begleitmineralien die bereits genannte bei weitem übertrifft. Hinzu kommt, daß bei vielen der beschriebenen Fälle eine Exposition gegenüber weiteren Staubarten gesichert oder doch sehr wahrscheinlich ist. Demzufolge weichen die in den Lungen beschriebenen Veränderungen nicht nur von dem histologischen Bild der postoperativen Talkumgranulome ab, sondern sind darüberhinaus auch unter sich uneinheitlich. Die Beobachtungen stimmen jedoch darin überein, daß es nach der Inhalation von industriellem Talkumstaub zu einer Fibrosierung des Lungengewebes kommt mit gleichzeitiger Ausbildung cellulärer Knötchen in den Alveolarsepten sowie in der Umgebung von kleinen und mittleren Gefäßen.

Derartige knötchenförmige Granulome bestehen im allgemeinen aus Makrophagen und Fibrocyten. Fremdkörperriesenzellen werden von einigen Autoren ebenfalls angegeben[17, 18], während sie von anderen anscheinend nicht beobachtet wurden[40]. In der überwiegenden Zahl der Fälle fanden sich weiterhin an Asbestosekörperchen erinnernde Gebilde und zwar sowohl in den Alveolen als auch zwischen den Fibrocyten, vereinzelt sogar in den Gefäßwänden[40]. Die erwähnten Unterschiede betreffen im wesentlichen das Ausmaß der bindegewebigen Proliferationen. Einige Autoren berichten von massiven, stellenweise vom Hilus bis zur Pleura reichenden Fibrosierungen[17] oder von mandarinengroßen Knoten[4], andere von bandartigen Fibrosen mit kleinen Knotenbildungen[33], wieder andere von einer diffusen, knötchenförmigen Lungenfibrose[7, 18] oder von zahlreichen, einzeln liegenden stecknadelkopfgroßen Knötchen[33]. Diesen Unterschieden in den morphologischen Befunden entsprechend ist auch das Röntgenbild recht wechselvoll. So beschreibt Reichmann[35] disseminierte, wenig schattendichte, punktförmige bis submiliare Herdchen in beiden Lungen, während Siegal, Smith und Greenburg[45] von einer sehr feinen diffusen Fibrose mit zusätzlicher geringer Knötchenbildung sprechen und Alivisatos, Pontikakis und Terzis[1] sowie andere Autoren tumorartige Verschattungen sahen.

Für die Frage nach der isolierten Talkstaublasion ist ein Fall besonders bedeutungsvoll, der von Schepers und Durkan[40] publiziert wurde. Es handelt sich dabei um einen 37 Jahre alt gewordenen Mann, der 23 Jahre lang als Bergarbeiter in einer Talkmühle tätig gewesen war. Das geförderte Gestein stellte eine Mischung von Talk und Tremolit dar, die mit einem geringeren Anteil Antophyllit vergesellschaftet war. Der Quarzgehalt der veraschten Lungen entsprach etwa dem von Personen, die beruflich nie einer Exposition gegenüber Quarz ausgesetzt waren. Die histologischen Veränderungen beschränkten sich hier im wesentlichen

auf intraseptal und perivasculär gelegene Herde aus Makrophagen und Fibrocyten, die von einem zarten lockeren Geflecht reticulärer Fasern durchzogen wurden. An vereinzelten Stellen beobachteten die Autoren in den Zellsammlungen Nekrosen, als deren Ursache sie eine Ischämie in Erwägung ziehen, da sie an Arteriolen obliterierende und stenosierende Gefäßwandprozesse im Sinne einer Endangitis obliterans feststellen konnten. Ein nennenswerter Desquamationskatarrh lag nicht vor. Zahlreiche Alveolarsepten waren infolge zelliger Infiltrate verdickt, hauptsächlich in den Alveolen fanden sich in reicher Fülle 20—50 μ lange Gebilde, die nicht eindeutig von Asbestosekörperchen unterschieden werden konnten. Bemerkenswert war, daß — in Übereinstimmung mit tierexperimentell erzeugten mineralogisch reinen Talkstaublungen[41] — in den regionalen Lymphknoten keine durch das Mineral bedingten Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Dieses Bild war modifiziert, wenn die Patienten auch andere Staubarten inhaliert hatten und wenn in der Lungenasche ein z. T. starker Quarzgehalt vorhanden war. Die Abweichungen bestanden in der Ausbildung insgesamt massiverer Lungenveränderungen, in einer Verdichtung des reticulären Knötchenstromas, in einer Kollagenisierung und stellenweise auch Hyalinisierung der Alveolarsepten. Bemerkenswerterweise fanden sich trotz des Quarzgehaltes nur selten Kollagenablagerungen in Form reifer silikotischer Knötchen, was die Autoren auf eine hemmende Wirkung des gleichfalls vorhandenen Talk beziehen. Auch traten in diesen Lungen die bestehenden Veränderungen an den Pulmonal- und Bronchialgefäßen viel stärker hervor.

Da eine ausführlichere Gegenüberstellung isolierter und komplizierter Talkstaublungen bisher nur von Schepers und Durkan[40] vorgenommen wurde und die Zahl der eingehend beschriebenen sog. Talkosen klein ist, schien die vorliegende Mitteilung gerechtfertigt. Des weiteren durch die Tatsache, daß es sich bei dem zur Verfügung stehenden Untersuchungsgut — im Gegensatz zu den bisher publizierten Fällen — um lebensfrisches Material handelte, das einmal durch eine Probeexcision und einmal durch eine Lobektomie wegen einer gleichzeitig bestehenden kavernösen Lungentuberkulose gewonnen wurde*. Schließlich erschien wegen des uneinheitlichen morphologischen Bildes der Erkrankung eine Schilderung der beobachteten Lungenveränderungen von Interesse, die erlauben, zu einigen Fragen Stellung zu nehmen.

Beobachtungen

Fall 1. Der jetzt 59 Jahre alte Patient ist seit 40 Jahren in einer Gummifabrik beschäftigt, wo eine Verunreinigung der Luft am Arbeitsplatz durch Talkumstaub nachgewiesen ist. Da der Patient bereits seit einiger Zeit über Herzbeschwerden geklagt hatte, wurde er bei einem erneuten Auftreten dieser Beschwerden in ein Krankenhaus eingewiesen unter dem Verdacht auf einen Herzinfarkt, der sich aber nicht bestätigte. Bei einer Röntgenaufnahme des Thorax war im Bereich des posterobasalen Segments des rechten Lungenunterlappens eine dreieckförmige Verschattung zu erkennen, die an einen Tumor oder an eine Infarktpneumonie denken ließ. Es bestand weder Husten, noch Auswurf, noch Atemnot.

* Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik der Freien Universität Berlin, Herrn Prof. Dr. F. Linder, sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten gedankt.

Bei einer diagnostischen Thorakotomie fand sich an der entsprechenden Stelle im rechten Unterlappen eine narbige Einziehung der Lungenoberfläche, unter der etwa linsengroße derbe Knötchen tastbar waren. Aus diesem Bezirk wurde Gewebe entnommen und zugleich mit den sehr stark vergrößerten, derben Hiluslymphknoten zur histologischen Schnelldiagnose eingesandt. Der postoperative Verlauf war vollständig komplikationslos.

Histologischer Untersuchungsbefund. Bei der Übersicht stellt sich in den mittleren Partien des etwa 0,9 × 1,3 cm messenden Lungenschnittes eine ausgedehnte bindegewebige Induration des Lungengewebes dar. In den angrenzenden Randpartien des Schnittes wird das noch teilweise erhaltene Alveolargerüst von zahlreichen, z.T. konfluierenden Granulomen eingenommen, so daß schließlich die regelhafte Lungenstruktur verlorengeht.

In den Alveolen befinden sich fast regelmäßig in wechselnd großer Zahl abgeschilferte, teils schwarz, teils körnig-braun pigmentierte, bisweilen mehrkernige Alveolarepithelien, die an einigen Stellen die Alveolen nahezu ausfüllen und im Fe-Präparat häufig intensiv blau gefärbt sind. Bei polarisationsoptischer Betrachtung erkennt man, daß die überwiegende Zahl der abgeschilferten wie der noch in situ befindlichen Deckzellen splitterige, meist nadelförmige, anisotrope Gebilde enthält. Hin und wieder sieht man gleichartige Partikel auch extracellulär frei in den Lungenbläschen liegen. Besonders in den Abschnitten mit starker Epitheldesquamation bemerkt man, daß die Alveolarphagocyten mit braunen, grobstengeligen, doppeltkonturierten Gebilden beladen sind, welche die phagocytierenden Zellen häufig etwas überragen. Immer wieder findet man derartige, an einem oder an beiden Enden knopfartig aufgetriebene Partikel auch frei in den Alveolen liegend oder aber in die Septen eingespießt vor (vgl. Abb. 7). Im Fe-Präparat färben sich diese Körperchen blau bis dunkelblau-schwarz an. Ihre Gestalt wechselt von einer grazilen, reitgertenartigen bis zu einer plumpen, stabförmigen Konfiguration. Im allgemeinen geben diese, an Asbestosekörperchen erinnernden Gebilde keine Doppelbrechung, jedoch ist bei stärkerer Lichtzufuhr gelegentlich ein mehr oder weniger geringes Aufleuchten in ihrem Schaft zu bemerken. Das größte derartige Körperchen hatte eine Länge von etwa 70 μ. Es wies im Hämalaunpräparat in ganzer Ausdehnung des isotropen Schaftes einen bürstenartigen, braun pigmentierten Besatz aus eisenhaltigen Eiweißpartikeln auf, der an die Anordnung von Eisenfeilspänen auf einem Stabmagneten erinnerte, und der auch an anderen gleichartigen Gebilden beobachtet werden konnte (Abb. 1).

In den Alveolarsepten, besonders häufig aber an den Septenzwickeln und in der Umgebung kleiner Arterien und Arteriolen finden sich knötchenförmige Ansammlungen z.T. anthrakotisch pigmentierter und eisenhaltiger protoplasmareicher Zellen mit großen, überwiegend ovalen und relativ chromatinarmen Kernen (Abb. 2). Innerhalb dieser Granulome sind überaus zahlreiche, große, vielkernige Fremdkörperriesenzellen sichtbar, die häufig allein oder zu mehreren — ohne Beteiligung histiocytärer Elemente — zu einer Auftreibung der Alveolarsepten oder ihrer Zwickel führen (Abb. 3). Das Cytoplasma dieser Riesenzellen wird ebenso wie das der histiocytären Staubzellen sehr häufig von vacuolären Aufhellungen durchsetzt, in denen man polarisationsoptisch oft nadel- oder schüppchenartige doppeltbrechende Partikel nachweisen kann (vgl. Abb. 8).

Neben derartigen kleinen Zellansammlungen innerhalb des noch erkennbaren Alveolargerüstes finden sich in der Umgebung der Gefäße zahlreiche gleichartig gebaute, die regelhafte Lungenstruktur aber vollkommen aufhebende Granulome (vgl. Abb. 9a). Außer den häufigen, peripher gelegenen und zirkulär angeordneten Bindegewebszügen weisen sie gelegentlich auch eine feinfaserige kollagene Durchflechtung ihres Zentrums auf. Hin und wieder sind auch Fragmente elastischer

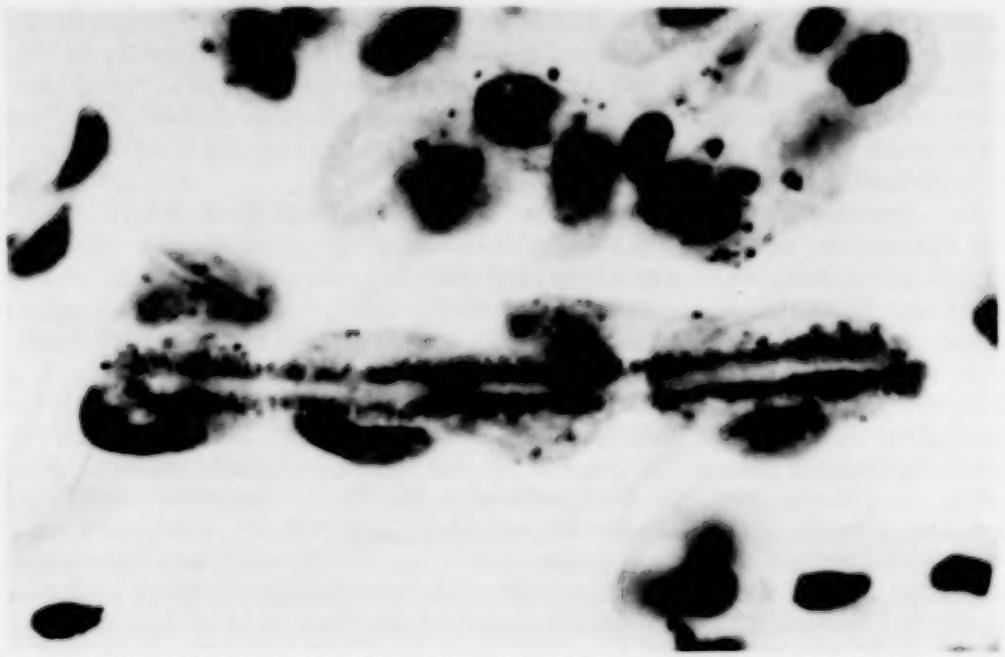


Abb. 1. „Talkosekörperchen" mit bürstenartigem Besatz eisenhaltiger Eiweißkorpuskel etwa 70 μ lang, von Zellen umgeben. Abgeschilferte Deckzelle mit phagocytiertem anisotropen Staubpartikel. (Hämalaun, 1500fach)

Abb. 2. Septenzwickel mit kleinen Talkumgranulomen bei unvollständig gekreuzten Nicols. (Hämalaun, 110fach)

Fasern nachzuweisen, die aber keine topographischen Beziehungen zu Riesenzellen erkennen lassen.

Inmitten des indurierten Lungengewebes erkennt man zwei größere, z.T. hyalinisierte und zentral nekrotische Herde. Die ehemaligen knötchenförmigen Zellansammlungen und auch die begleitenden Bindegewebsbündel sind nur noch schattenhaft erkennbar. Besonders in den Randgebieten, aber auch im Innern der Herde findet man obliterierte und völlig hyalinisierte, oft nur im Elastica-Präparat noch sicher als solche erkennbare Arterien. Gegen die Umgebung werden die Nekrosen unregelmäßig begrenzt durch tangential verlaufende, teils zellreiche, teils hyalinisierte Bindegewebszüge, nicht aber durch eine schalenförmige, hyalini-

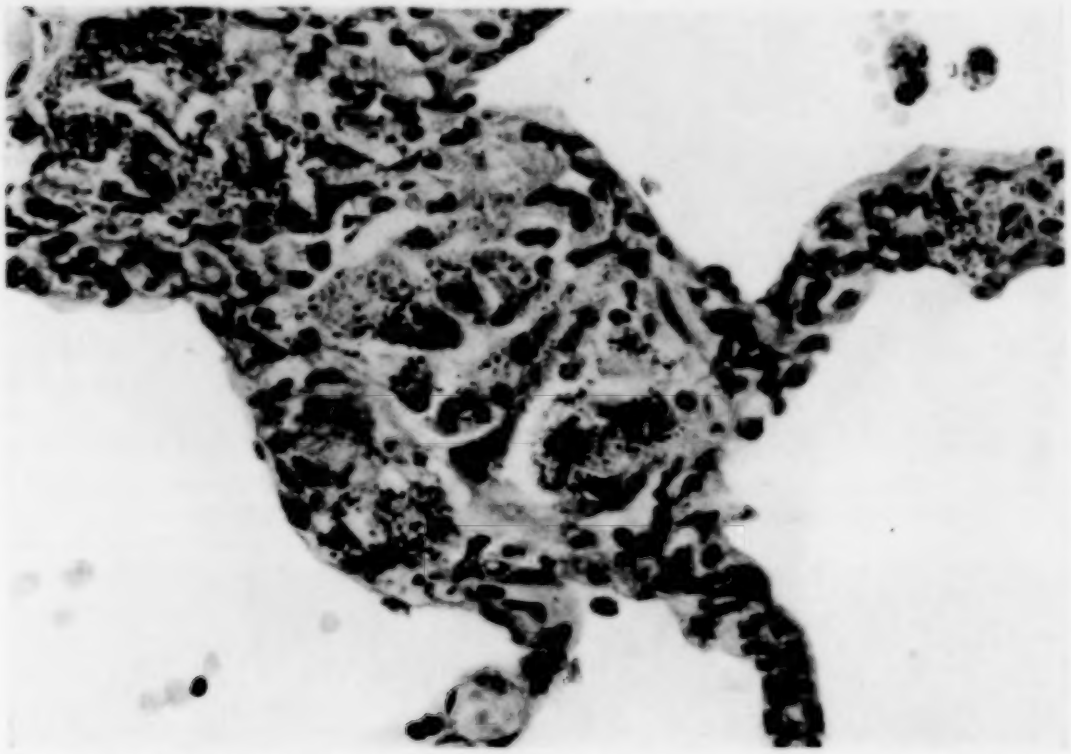


Abb. 3. Auftreibung eines Septumzwickels durch mehrere, mit Staubpartikeln und anthrakotischem Pigment beladene Riesenzellen. (Hämalaun, 170fach)

sierte Fibrose oder durch ein Granulationsgewebe. Polarisationsoptisch erkennt man in den Nekrosen große Mengen doppeltbrechender Nadeln, Schüppchen, kleiner Plättchen und ähnlich konfigurierter Partikel. In der Nachbarschaft solcher Herde können die Bronchien Lymphocyten, Bindegewebszellen, vereinzelte Riesenzellen sowie zahlreiche Gefäßsprossen enthalten. Eine regelhafte Wandschichtung ist dann nicht mehr zu erkennen, im Elastica-Präparat sind nur noch geringe, unzusammenhängende Fragmente kleiner elastischer Fasern nachzuweisen. Die Schleimhaut ist nur noch stellenweise erhalten. Polarisationsoptisch finden sich hier vereinzelt anisotrope „Nadeln". In den diffus von kollagenem Bindegewebe durchsetzten Bezirken sind sie dagegen reichlich und zwar auch in spindelförmigen Bindegewebszellen nachzuweisen (Abb. 4). Fe-positives Pigment erscheint auch hier meist in Verbindung mit anthrakotischen Pigmentanhäufungen.

Die Gefäße sind in allen Verzweigungen mannigfach verändert. Die Alveolarsepten zeigen des öfteren kleine knospenartige Verdickungen, die auf perivasculär gelegene, partiell hyalinisierte Bindegewebsfelder in der Umgebung der Arteriolen zurückzuführen sind. Derartige perivasculäre Fibrosen sind auch in der Umgebung

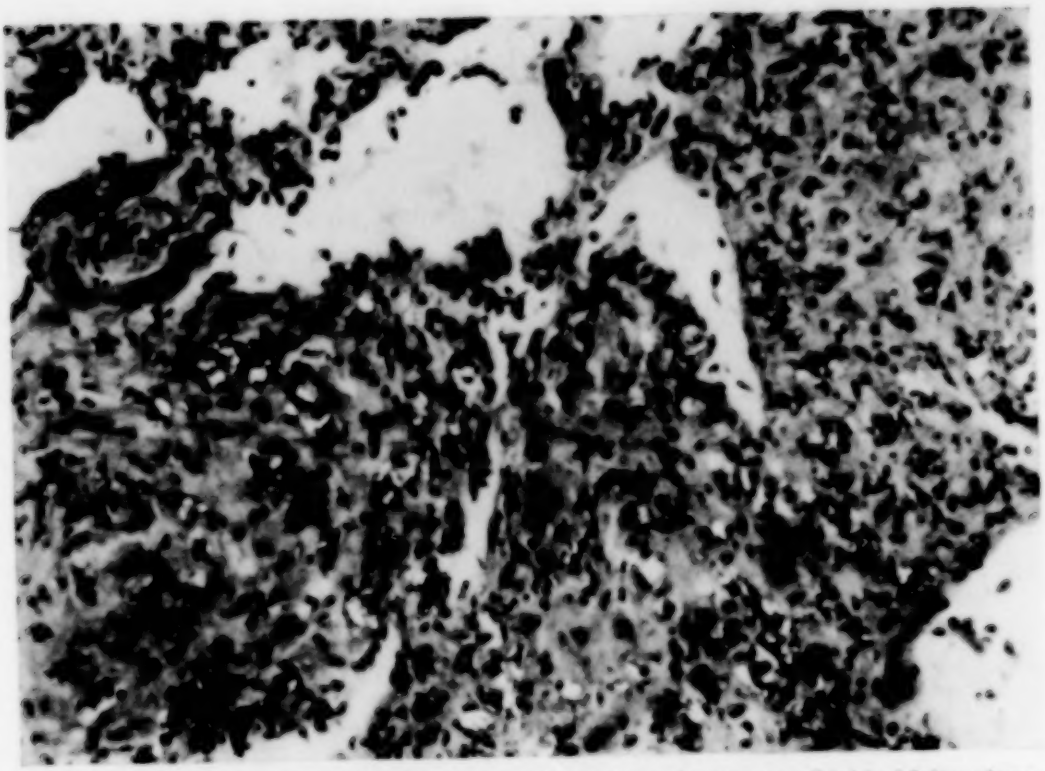


Abb. 4. Fibrotisches Indurationsfeld in unvollständig polarisiertem Licht; kleine stenosierte Arterie mit hyalinisierter Wandung (links oben). (HE, 150fach)

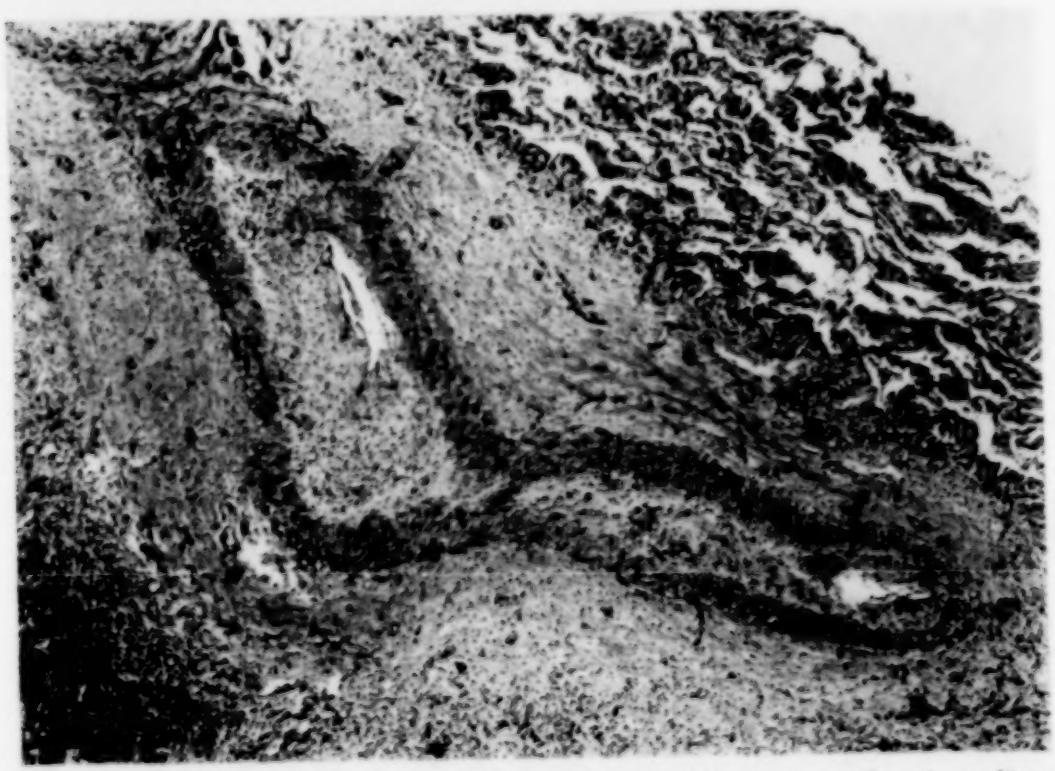


Abb. 5. Größere Arterie mit fortgeschrittenen Intimaproliferationen und perivasculärer Fibrose. (Goldner, 40fach)

fast aller Arterien zu beobachten. Die perivasculären Lymphspalten sind häufig stark erweitert, in ihnen sind hin und wieder anthrakotisch pigmentierte, mit anisotropen Partikeln beladene Makrophagen erkennbar. Ein sehr häufiger Befund ist die wechselnd starke, nicht selten hochgradige zellige Infiltration sämtlicher Wandschichten der Arterien mit begleitender, oft zur Stenosierung oder gar zu Obliteration des Lumens führender Intimaproliferation (Abb. 5). An kleineren Arterien und Arteriolen ist wiederholt eine hyaline Verquellung der Wandung mit einem Verschluß des Lumens zu bemerken (vgl. Abb. 4). Gelegentlich lassen sich kleinere anisotrope Partikel im Bereich des die Gefäße verschließenden Organisationsgewebes nachweisen.

Zusammenfassung. Das Charakteristikum des histologischen Bildes besteht also in granulomatösen Zellherden, die aus Histiocyten und Fremdkörperriesenzellen aufgebaut und in den Alveolarwandungen sowie perivasculär gelegen sind. Größere Knötchen weisen neben häufigen, in der Peripherie zirkulär angeordneten Bindegewebszügen gelegentlich auch eine feinfaserige kollagene Durchflechtung des Zentrums auf. Die Zwickel der Alveolarsepten werden oft durch einzelne oder wenige, nebeneinander gelegene Fremdkörperriesenzellen aufgetrieben. Neben dieser kleinknotigen Induration des Lungengewebes finden sich auch größere fibrotische Indurationsfelder, in die aber stets kleine, zentral teils hyalinisierte, teils nekrotische Knötchen eingelagert sind. In den Randpartien solcher Herde beobachtet man vollkommen hyalinisierte und obliterierte kleine Arterien und Arteriolen. Fast an allen Gefäßen ist eine perivasculäre Fibrose festzustellen. Sehr häufig ist überdies eine zellige Infiltration der Gefäßwandungen mit begleitender, zur Stenosierung oder auch zur Obliteration des Lumens führender Intimaproliferation. Die Wandungen der Bronchien werden von einem gefäßreichen Granulationsgewebe durchsetzt.

Polarisationsoptisch finden sich in reicher Fülle meist nadelförmig konfiguierte anisotrope Partikel. Sie sind in den Riesenzellen, in den Histiocyten sowie in abgeschilferten und noch in situ befindlichen Alveolardeckzellen nachzuweisen, des weiteren liegen sie in hyalinisierten und nekrotischen Herden wie auch in Bindegewebszellen der fibrotisch indurierten Lungenpartien. In den Alveolen beobachtet man häufig an Asbestosekörperchen erinnernde, meist isotrope Gebilde, die z.T. einen bürstenartigen Besatz ihres Schaftes erkennen lassen. Das größte dieser Gebilde hat eine Länge von etwa 70 μ, während die übrigen 20—40 μ lang sind.

In den *Lymphknoten* vom oberen Hiluspol ist lymphatisches Gewebe nur noch randständig oder in Form kleiner Nester im Zentrum der Gewebsschnitte vorhanden. Es überwiegen ausgedehntere Lager großkerniger, protoplasmareicher Bindegewebszellen, die von einem zarten reticulären Faserwerk begleitet sind, stellenweise eine stärkere anthrakotische Pigmentierung erkennen lassen und zahlreiche doppeltbrechende Nadeln, Schüppchen und kleine rhomboederartige Gebilde enthalten. Bisweilen findet man zentral auch vollkommen hyalinisierte Bezirke, die vereinzelte, mit Kohlenstaub und gröberem doppeltbrechendem Material beladene Zellgruppen umschließen. Nur gelegentlich können regelrechte Granulome beobachtet werden, die anisotropes Material in reicher Fülle enthalten und öfter von breiten, zirkulär verlaufenden kollagenen Bindegewebszügen umgeben werden. Die meist drei- bis vierkernigen Riesenzellen sind im Vergleich zu denen der Lunge relativ klein. Oft ist ihr Zelleib abgerundet und verdichtet, ihre Zellkerne sind meist dunkel, dicht und unregelmäßig konturiert. Häufig sind entsprechende regressive Veränderungen auch an den von hyalinen Bindegewebsbündeln umschlossenen anthrakotisch pigmentierten Zellelementen festzustellen. In solchen hyalinisierten Bezirken erkennt man immer wieder kleine Lücken,

in denen doppeltbrechende Partikel liegen sowie Gebilde, die an Asbestosekörperchen erinnern. Wesentlich seltener erkennt man intracellulär gelegene, zierliche, im Eisenpräparat blau getönte Nadeln mit knopfartig aufgetriebenen Enden. Wie auch in der Lunge lassen sich starke hyaline Wandverdickungen und deutliche Intimaproliferationen an den meist kleinen Arterien beobachten, deren Lumina z.T. völlig verschlossen sind. Bei anderen Lymphknoten aus der Hilusgegend handelt es sich um fast vollständig hyalinisierte Knötchen mit zentraler Nekrose, in welcher aber ein faseriges Grundgerüst und schattenhaft angedeutete Zellkonfigurationen noch zu erkennen sind. Polarisationsoptisch lassen sich auch hier massenhaft anisotrope Nadeln, Schüppchen und kleine Stengel vornehmlich im Bereich anthrakotischer Pigmentlager erkennen.

Ein großer Teil der in der Lunge und in den Lymphknoten nachgewiesenen doppeltbrechenden Partikel hat eine Größe von weniger als 4 μ, daneben finden sich überaus zahlreiche Partikel bis zu einer Länge von etwa 30 μ.

Fall 2. Der 49jährige Patient war mit einer 5jährigen Unterbrechung während der Kriegs- und der sich anschließenden Nachkriegszeit, insgesamt 18 Jahre als Gummispritzer in der gleichen Fabrik wie der erste Patient tätig. Die Luft am Arbeitsplatz war durch reichliche Mengen von Talkumstaub verunreinigt. 1947 war nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft eine inaktive Lungentuberkulose festgestellt worden, die bei den Kontrolluntersuchungen in den folgenden Jahren stets konstante Befunde aufwies. Nachdem noch im Mai 1957 ein angeblich ruhender Spitzenprozeß links bestanden hatte, wurde bei einer Untersuchung im August des gleichen Jahres eine aktive kavernöse Lungentuberkulose mit Streuungen über sämtliche Lungenfelder sowie eine Kehlkopftuberkulose festgestellt. Tuberkelbakterien konnten im Sputum nachgewiesen werden. Nach vorangegangener, z. T. kombinierter chemotherapeutischer und tuberkulostatischer Behandlung mit Streptomycin, Nicoteben (WZ Bayer), Didrothenat (WZ Chemie Grünenthal) und PAS erfolgte im Januar 1958 die Lobektomie des linken Lungenoberlappens, in dessen apico-posterioren Segment eine Kaverne vorhanden war.

Makroskopischer Befund. Der linke Oberlappen zeigt in den oberen Abschnitten und in der Mitte schon von außen sicht- und tastbar eine Verhärtung des Gewebes. Auf einem Schnitt sieht man im Spitzenbereich eine etwa pflaumengroße, mit schiefrig indurierter Wand versehene Kaverne. In der Nachbarschaft ist das Lungengewebe sehr derb und von gelblicher Farbe. Die unteren Abschnitte des Oberlappens werden von stecknadelkopf- bis erbsgroßen weißlichen Herdbildungen durchsetzt, die teils gut begrenzt erscheinen, teils miteinander konfluieren und so eine von apical nach basal verlaufende, beiderseits nur von einem recht schmalen Saum lufthaltigen Lungengewebes begrenzte Indurationsstraße bilden. Gelegentlich haben die Herde ein kalkig-weißliches Zentrum. — Die intrapulmonalen Lymphknoten zeigen auf den Schnittflächen inmitten anthrakotisch pigmentierter Anteile unscharf begrenzte, derbe grau-gelbliche Partien.

Bei der *histologischen Untersuchung* traten zwei verschiedene Prozesse in Erscheinung, die sich ätiologisch meist leicht einordnen ließen. Auf der einen Seite bestanden Veränderungen, die eindeutig auf die Inhalation von Talkstaub zurückzuführen waren. Zum anderen fand sich das Bild einer partiell epithelialisierten tuberkulösen Kaverne mit teils frischen, teils vernarbenden bronchogenen Streuherden, auf die im folgenden nicht oder nur kurz eingegangen wird. Daneben waren allerdings auch Veränderungen zu beobachten, bei denen eine Entscheidung, ob es sich um verschwielende Talkumgranulome oder um vernarbende Tuberkel handelt, schwer fiel.

In den erhaltenen Lungenabschnitten besteht eine wechselnd starke Desquamation der Alveolarepithelien, so daß stellenweise die Septen fast vollständig vom Epithelbesatz entblößt erscheinen. An anderen Stellen sind die Alveolen mit intensiv anthrakotisch pigmentierten Deckzellen vollgestopft, der noch in situ befindliche Zellbesatz ist hyperplastisch, von kubischer Gestalt. Wie im ersten Fall lassen sich in den im Eisenpräparat meist blau gefärbten Alveolarepithelien anisotrope Partikel nachweisen. Abgeschilferte, mit Kohlenstaub beladene Deckzellen sind ebenfalls in Ductuli alveolares sowie in kleineren und größeren Bronchien

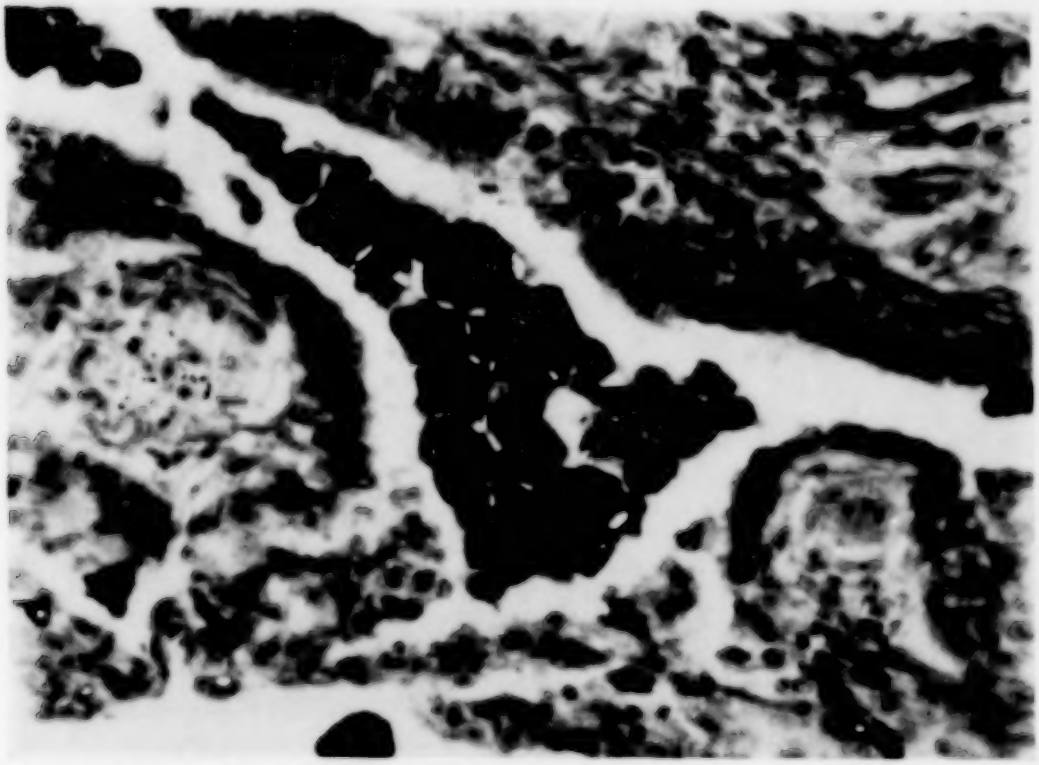


Abb. 6. Kleiner Bronchus mit desquamierten, anthrakotisch pigmentierten Alveolarepithelien; phagocytierte anisotrope Staubpartikel. Unvollständig gekreuzte Nicols. (HE, 460fach)

festzustellen (Abb. 6). An Asbestosekörperchen erinnernde Gebilde sieht man — teils frei in den Alveolen liegend, teils von Phagocyten partiell umschlossen — besonders häufig in den Alveolarbezirken, die inmitten knotig oder diffus bindegewebig indurierter Lungenpartien gelegen sind (Abb. 7). Des öfteren ist bei gekreuzten Nicols im Schaft dieser Körper ein zartes Aufleuchten festzustellen. Dabei besteht eine lückenlose Reihe von Übergangsformen von der grazilen, farblosen, doppeltbrechenden Nadel bis zum plumpen, trommelschlägel- oder hantelförmigen isotropen Körperchen. Zunächst ist die schlanke Form noch vorhanden, doch ist die Nadel bereits nicht mehr farblos, sondern im Eisenpräparat zart blau gefärbt. Hin und wieder sieht man die Anlagerung eines vereinzelten plumpen, Fe-positiven Partikelchens an die Oberfläche der Nadel. Polarisationsoptisch ist eine Doppeltbrechung des Gebildes nachweisbar. Später ist dann die ehemalige Nadel an mehreren Stellen bereits plump, dunkelblau-schwärzlich gefärbt, doch sind zwischen derartigen Abschnitten immer noch schlanke und doppeltbrechende Partien erkennbar. Häufig entsteht durch den Niederschlag von kleinen Fe-

positiven Partikelchen auf der Oberfläche der Nadel das Bild kleiner Bürsten oder kurzzinkiger Kämme (vgl. Abb. 1).

Besonders in einigen emphysematösen Alveolarbezirken sind die Septen intensiv anthrakotisch pigmentiert. Häufig ist auch eine diffuse Verdickung der Alveolarwandungen durch protoplasmareiche, relativ großkernige Zellelemente zu beobachten, die allein oder mit Lymphocyten vergesellschaftet auftreten. An anderen Stellen kann die Verbreiterung aber auch durch eine Vermehrung anfangs zarter, später plumper kollagener Bindegewebsfasern bedingt sein. Daneben beobachtet man immer wieder knospenartige Auftreibungen der Alveolarsepten durch Arteriolen, die eine deutlich verdickte, oft hyalinisierte Wandung besitzen

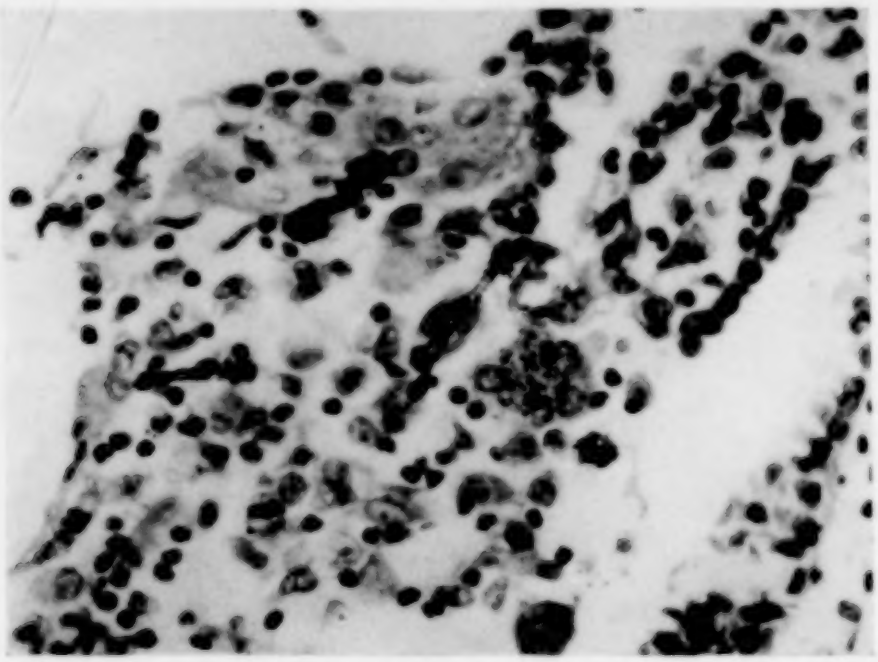


Abb. 7. Alveole mit desquamierten Epithelien, ganz oder teilweise mit Eisen inkrustierte, z. T. intracellulär gelegene „Talkosekörperchen". (Berliner Blau, 410fach)

und häufig von einer perivasculären Fibrose begleitet werden. Durch umschriebene Ansammlungen histiocytärer Elemente entstehen in den Septen und besonders an den Septenzwickeln kleine Granulome, die von einem feinen, nach Gömöri imprägnierbaren Fasernetz durchflochten werden, häufig stark anthrakotisch pigmentiert und im Fe-Präparat leicht bläulich gefärbt sind. Polarisationsoptisch sind in diesen Granulomen große Mengen doppeltbrechenden Materials verschiedener, meist nadelförmiger Gestalt nachzuweisen. Des öfteren erkennt man zwischen den Histiocyten auch Fremdkörperriesenzellen. Nicht selten stellt man in ihrem gelegentlich körnig blau gefärbten Cytoplasma vacuoläre oder unregelmäßig eckig begrenzte Hohlräume fest, in denen sich immer wieder anisotrope Partikel antreffen lassen (Abb. 8). Im Fe-Präparat besitzen diese Partikel manchmal eine blaue Farbe, ohne damit ihre optische Aktivität eingebüßt zu haben. Gleichartige Granulome finden sich auch regelmäßig lymphgefäßgebunden perivasculär und — etwas weniger häufig — peribronchial.

Die überaus zahlreichen, das Lungengewebe indurierenden Knötchen zeigen zum großen Teil den gleichen Aufbau wie die in den Alveolarsepten gelegenen Granulome, wobei die größeren von zirkulär verlaufenden kollagenen Faserzügen

umgeben werden (Abb. 9a). Häufig ist die Konfluenz zweier benachbarter Granulome zu erkennen, so daß immer größere knotige Indurationsfelder entstehen und die regelhafte Lungenstruktur schließlich vollständig verwischt wird. In zahlreichen Knötchen sind nun wechselnd große Abweichungen von dem beschriebenen Aufbau festzustellen. Diese werden bedingt durch das Auftreten mehr oder weniger breiter kollagener Fasern in dem Knötchenzentrum oder aber durch eine teils diskrete, teils stärkere Hyalinisierung, der gelegentlich das Knötchen fast vollständig anheimfällt (Abb. 9b). Solche Herde sind nicht immer von chemotherapeutisch beeinflußten, abheilenden Tuberkeln abzugrenzen, während eine Verwechslung mit größeren, zentral verkästen und im Ziehl-Neelsen-Präparat gelegentlich Tuberkelbakterien enthaltenden Herden leicht auszuschließen ist.

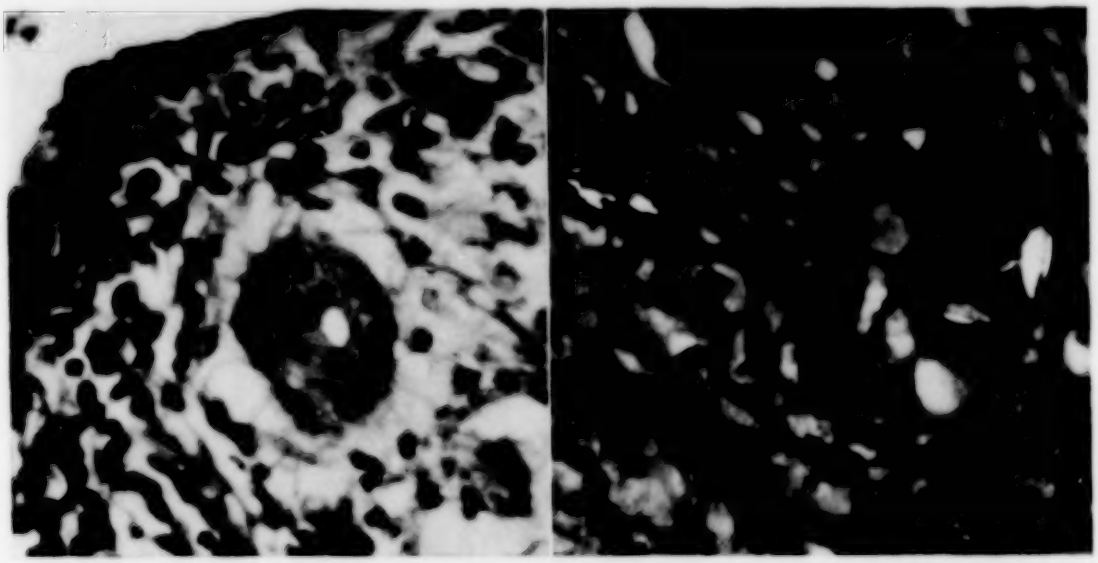


Abb. 8. Fremdkörperriesenzellen mit phagocytierten doppeltbrechenden Staubpartikeln. (HE, 490fach)

In den extrem indurierten Lungenabschnitten wechseln hyalinisierte mit fibroblasten- und histiocytenreichen Partien ab. Die letztgenannten weisen häufig eine intensive anthrakotische Pigmentierung sowie große Mengen doppeltbrechenden Materials verschiedener Konfiguration auf (vgl. Abb. 4). Im Elastica-Präparat sind nur noch dürftige Fragmente elastischer Fasern zu erkennen. Wechselnd breite Bindegewebszüge umschließen zahlreiche, öfters sekundär konfluierende Granulome und kleine drüsenartig umgewandelte Alveolarbezirke, in denen sich stellenweise Epitheldesquamationen, regelmäßig anisotrope Staubpartikel sowie hin und wieder an Asbestosekörperchen erinnernde Gebilde finden. — An einigen Stellen des noch weitgehend erhaltenen Lungenabschnittes ist die Alveolarstruktur durch kleinere Bezirke eines sehr lockeren, von zahlreichen Kapillarsprossen begleiteten zartfaserigen Bindegewebes ersetzt.

Die Gefäßveränderungen entsprechen den im 1. Fall beschriebenen Prozessen. Dementsprechend finden sich wechselnd breite, gelegentlich in Hyalinisierung begriffene perivasculäre Bindegewebsmanschetten, die in der Umgebung kleiner Gefäße besonders ausgeprägt sind. Daneben bestehen häufig hochgradige zellige Infiltrationen der Arterienwandungen, an denen sich gelegentlich auch anthrakotisch pigmentierte Zellelemente beteiligen sowie teils diffuse, teils umschriebene Intimaproliferationen mit dem Ausgang in eine partielle oder aber auch vollständige

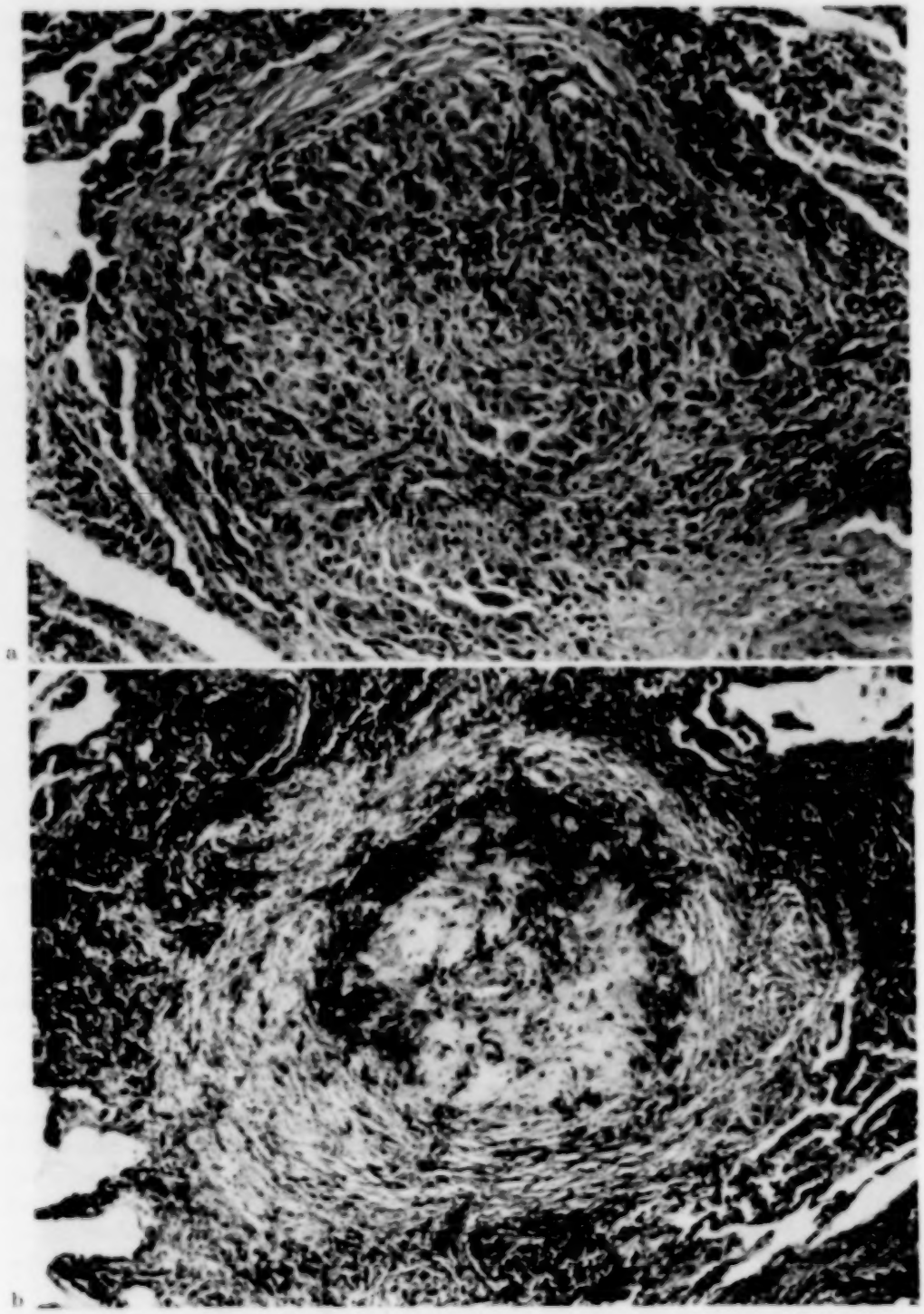


Abb. 9a u. b. a Zellreiches Talkumgranulom mit zirkulärer Fibrose. (HE, 130fach). b Weitgehend hyalinisiertes Talkumgranulom um ein zentral gelegenes Gefäß. (HE, 180fach)

Obliteration der Gefäßlumina (vgl. Abb. 5). Derartige Befunde sind auch unabhängig von gleichzeitig bestehenden perivasculären Prozessen zu erheben. — Auch die Veränderungen am Bronchialsystem gleichen den bereits im ersten Fall beobachteten Vorgängen. So liegt gelegentlich eine diffuse, von zahlreichen Gefäß.

prozessen begleitete histiocytäre, mylphocytäre und plasmocelluläre Infiltration der Bronchialwandungen vor. Darüber hinaus erkennt man in der Lichtung eines größeren Bronchus das Einsprießen eines zungenförmigen, aus Histiocyten, Riesenzellen und Lymphocyten bestehenden Gewebszapfens, in dem, ebenso wie in der histio- und lymphocytär durchsetzten Bronchuswand, anisotropes Material nachzuweisen ist.

Die regelhafte Organstruktur der anthrakotisch pigmentierten und im Eisenpräparat blau gefärbten peribronchialen *Lymphknoten* ist fast regelmäßig durch größere Histiocytennester aufgehoben, in denen man auch Fremdkörperriesenzellen antrifft. Bei polarisationsoptischer Betrachtung erkennt man große Mengen doppeltbrechenden Materials von meist schüppchenförmiger, seltener nadelartiger Konfiguration. — Die nachgewiesenen Partikel entsprechen in Größe und Konfiguration denen des ersten Falles, sie sind jedoch insgesamt in geringerer Zahl vorhanden. Der Durchmesser der „Talkosekörperchen" schwankt in der Regel zwischen etwa 30 und 40 μ.

Zusammenfassung. Demnach wird also das histologische Bild, soweit es auf die Talkuminhalation zu beziehen ist, von zahlreichen, häufig konfluierenden Knötchenbildungen beherrscht, die fast regelmäßig in der Peripherie von zirkulär verlaufenden, kollagenen Faserbündeln umzogen werden. Während ein Teil dieser oft perivasculär sowie intraseptal gelegenen Knötchen einen granulomatösen Charakter besitzt und — abgesehen von einer peripheren Fibrose — nur aus histiocytären Elementen und aus Fremdkörperriesenzellen aufgebaut ist, findet sich in anderen eine wechselnd ausgedehnte zentrale Hyalinisierung. An diesen Herden ist eine Entscheidung, ob es sich um verschwielende Talkumgranulome oder aber um abheilende Tuberkel handelt, oftmals schwer.

In den weitgehend erhaltenen Alveolarbezirken sind die Septen teils durch eine Bindegewebsvermehrung, teils durch Zellansammlungen diffus verdickt. Anisotrope Staubpartikel sind fast regelmäßig in den Alveolardeckzellen und in den Granulomen sowie in geringerer Zahl auch in den z.T. hyalinisierten Knoten anzutreffen. Die Gefäße lassen sehr häufig zur Stenose und zur Obliteration der Lumina führende Wandprozesse erkennen. Analoge Veränderungen sind auch an den Bronchien zu beobachten.

Besprechung

Die beiden beschriebenen Fälle sind durch die Einwirkung des gleichen Staubes sowie durch weitgehende Gemeinsamkeiten des histologischen Bildes ausgezeichnet. Diese betreffen sowohl die Art und die Lokalisation der Granulome, als auch das Wesen und Ausmaß der Veränderungen an den Gefäßen und Bronchien.

Im ersten Fall sind die doppeltbrechenden Staubpartikel in größerer Zahl vorhanden. Damit Hand in Hand gehend finden sich auch hier deutlich mehr Fremdkörperriesenzellen als im 2. Fall, was besonders durch deren häufiges Auftreten in den Septenzwickeln und in vornehmlich kleinen Granulomen zum Ausdruck kommt.

Die Modifikation des histologischen Bildes im 2. Fall ist auf eine kavernöse Lungentuberkulose mit teils frischen, teils abheilenden Tuberkeln zurückzuführen, was sich auch an einer stärkeren Bindegewebsentwicklung bemerkbar macht.

Vergleicht man nun die beschriebenen histologischen Lungenveränderungen mit den in der Literatur mitgeteilten, so ergeben sich einige Unterschiede. Das durch die Granulome beherrschte Gewebsbild des 1. Falles zeigt eine weitgehende Annäherung an die von Schepers und Durkan[40] beschriebene „fundamental pulmonary talc reaction". Die vorhandenen Abweichungen bestehen in ausgeprägten Strukturveränderungen der Hiluslymphknoten, in einer z.T. kräftigen Desquamation der Alveolarepithelien, in der Anwesenheit zahlreicher Fremdkörperriesenzellen sowie in einer gelegentlich wohl etwas stärkeren kollagenen Durchflechtung der Granulome, deren Aufbau mit dem der extrapulmonalen Talkumgranulome jedoch völlig übereinstimmt. Die im Gegensatz zu den Lungenbefunden stehenden ausgedehnten Hyalinisierungen legen den Schluß nahe, daß es sich im vorliegenden Falle um eine Talkumstaublunge handelt, bei der im Laufe der Jahre in den Lymphknoten Kieselsäure wirksam geworden ist.

Von dem beschriebenen Bilde weichen die übrigen bisher publizierten Fälle besonders im Hinblick auf das Ausmaß der fibrotischen Prozesse mehr oder weniger stark ab. Derartige Modifikationen können hervorgerufen werden durch eine stärkere Verunreinigung des Talk, durch die zusätzliche Einwirkung anderer Staubarten und schließlich durch eine begleitende Lungentuberkulose.

Eine stärkere Verunreinigung des Talk dürfte bei den Fällen von Jaques und Benirschke[18] sowie von Dvizhkov und Pokrowskaja[7] vorgelegen haben. Die erstgenannten Autoren berichten von einer ausgedehnten diffusen Lungenfibrose und -granulomatose bei einem Mann, der 16 Jahre lang als Arbeiter in einer Schuhfabrik nur der Einwirkung von Talkstaub ausgesetzt gewesen war. Dvizhkov sieht die Charakteristika des von ihm und Pokrowskaja beobachteten Falles in einer hauptsächlich interstitiell entwickelten, an die Asbestose erinnernden Sklerose, wobei die gleichzeitig bestehende Tendenz zur Knötchenbildung geringer als bei der Silikose gewesen sei. — Bei zusätzlicher Einwirkung von anderen Staubarten kommt es neben bindegewebigen Verdickungen von Alveolarsepten auch zu wechselnd großen, bandartigen fibrotischen Indurationsfeldern[33, 40]. Ausgeprägte Bindegewebswucherungen finden sich schließlich ebenfalls bei einer begleitenden Lungentuberkulose[4, 7, 33, 40, 48]. Ein gutes Beispiel hierfür bietet der vorliegende 2. Fall, der sich trotz der Einwirkung der gleichen Talkumsorte vom 1. Fall durch seine deutliche stärkere Bindegewebsreaktion unterscheidet. Wie aus der zitierten und auch der klinischen Literatur ersichtlich, scheint ebenfalls bei der durch die Inhalation von Talkumstaub entstandenen Pneumokoniose eine besondere Disposition zur Entwicklung einer Tuberkulose vorzuliegen. Die beschriebenen Gefäßveränderungen wurden auch von anderen Autoren beobachtet[17, 39, 40, 48].

Sie stellen keinen charakteristischen Befund dar, vielmehr sind gleichartige Prozesse fast regelmäßig in Narbengewebe oder auch bei chronischen Entzündungen anzutreffen.

Das Schicksal des in die Alveolen gelangten Mineralstaubes läßt sich in den beiden beschriebenen Fällen deutlich verfolgen. Bei entsprechender Größe werden die Staubpartikel von den Alveolarepithelien phagocytiert und nach erfolgter Desquamation der Zellelemente zusammen mit diesen auf bronchogenem Wege aus der Lunge eliminiert (Abb. 6). Daneben scheint auch noch in der Lichtung der Alveolen eine celluläre Umklammerung sog. „Talkosekörperchen" vonstatten gehen zu können (Abb. 1, 7). Hinsichtlich der freien oder zellgebundenen Aufnahme der Staubpartikel in die Alveolarwandungen läßt sich anhand des vorliegenden Materials nichts Sicheres aussagen, wenn auch gelegentlich doppeltbrechende Partikel in den peripheren Septenabschnitten extracellulär liegend gesehen wurden. Doch sei hier auf die Inhalationsversuche von SCHILLER[42] hingewiesen, bei denen nigends ein Eindringen von Phagocyten in das Interstitium festzustellen war. Besonders eindrucksvoll sind die elektronenoptischen Beobachtungen von GIESEKING[13], denen zufolge 24 Std nach intratrachealer Injektion von kolloidalem Eisenhydroxyd die in ihrer Größe erheblich verringerten Partikel im Bindegewebsspalt zwischen Endothel- und Deckzellschicht gefunden wurden. Auf Grund unserer Beobachtungen kann gesagt werden, daß eine Phagocytose des in Septen befindlichen Staubes häufig bereits an den Septenzwickeln eintritt (Abb. 2, 3). In den meist in der Umgebung größerer Gefäße gelegenen Lymphspalten läßt sich dann der zellgebundene Abtransport der Partikel unschwer verfolgen, wobei die häufige anthrakotische Pigmentierung der Phagocyten noch eigens vermerkt sei. Auch im Tierexperiment wurde der lymphogene Transport der Talkumpartikel im Peritoneum bzw. in den Pleuren beobachtet[3, 10, 27, 28, 46]. Die Entstehung der perivasculären Granulome (Abb. 2) geht einmal auf die Verstopfung der hier zusammenfließenden Lymphwege durch Phagocyten zurück, auf der anderen Seite stellen die hier wie an den Septenzwickeln angespülten Fremdkörper den auslösenden Reiz für eine Proliferation ortsständiger Bindegewebselemente dar. Aus den so mobilisierten Zellen entwickeln sich einige zu Riesenzellen, die größere Staubpartikel umklammern (Abb. 8). Die übrigen bilden das meist zarte retikuläre Faserwerk im Zentrum der Granulome, wie auch die in der Peripherie zirkulär verlaufenden Bindegewebsbündel (Abb. 9a). Die vornehmlich in größeren Granulomen auftretenden zentralen Hyalinisierungen (Abb. 9b) sind vielleicht auf Druckwirkungen und Diffusionsstörungen infolge der Ausdehnung der nicht vascularisierten Zellansammlungen zurückzuführen, gelegentlich wohl auch auf stenosierende Gefäßprozesse. Schließlich ist daran zu

denken, daß sich auch chemisch aktive Substanzen an der Entstehung derartiger Veränderungen beteiligen können. Gleichartige Hyalinisierungen wurden sowohl in Talkstaublungen[4, 33], als auch in postoperativen Talkumgranulomen[36, 37] und in tierexperimentell erzeugten Pleuraadhäsionen gefunden[3]. Wir selbst konnten an einem Talkumgranulom der Haut immer wieder kleine Einzelknötchen beobachten, die von kollagenen Fasern durchflochten wurden und dabei ihren ursprünglichen histioretikulären Charakter einbüßten. Des weiteren sahen wir an anderen Stellen in der Umgebung besonders großer Talkpartikel eine intensive Hyalinisierung, so daß derartige Knötchen zum weit überwiegenden Teil aus diesen beiden Strukturelementen aufgebaut wurden. In der Peripherie fand sich ein schmaler Saum histiocytärer Zellelemente, an die sich zirkulär verlaufende kollagene Fasern anschlossen.

Einer eigenen Betrachtung bedürfen noch die an Asbestosekörperchen erinnernden Gebilde, die in der Literatur auch als Talkosekörperchen[51] u.a. oder als „curious bodies"[26] bezeichnet werden. Schepers und Durkan[40] schlagen vor, sie in „tremolite bodies" umzubenennen, da sie diese Gebilde am häufigsten in den Lungen mit dem höchsten Tremolitgehalt fanden und sie dieses Mineral für das verantwortliche Agens bei der Entstehung der durch Inhalation handelsüblichen Talkumstaubs entstehenden Pneumokoniose halten. Die von McLaughlin u. Mitarb.[26] vermerkten deutlichen Unterschiede zwischen den Asbestosekörperchen und den „curious bodies" konnten andere Autoren[40] u.a. nicht verzeichnen. Aus dem Vergleich mit einer Asbest-Staublunge gewannen wir den Eindruck, daß die dort gefundenen Körperchen zum überwiegenden Teil länger, fast faserartig waren und auffallend scharf konturierte, endständige, kugelartige Auftreibungen besaßen, die sich oft auch allein auffinden ließen. Die bambusartige Segmentierung der Asbestosekörperchen war an den Gebilden der Talkstaublungen nie zu bemerken.

Als spezifische Reaktion des Organismus auf Asbestmineralien können derartige Gebilde jedenfalls nicht angesehen werden, da auch nach intratrachealer Injektion von Brucit, einer faserigen Varietät des Magnesiumhydroxyd, im Tierexperiment „typische Asbestosekörperchen" beobachtet wurden[50]. Des weiteren wurden als „Pseudo-Asbestosekörperchen" bezeichnete Gebilde um Graphit- und Karborundpartikel beschrieben[48] und auch in den Lungen von Kohlenbergarbeitern gefunden, die nie der Einwirkung von Asbeststaub ausgesetzt waren[9]. Eine exakte Klärung der Frage, ob es sich in Talkstaublungen jeweils um echte Talk- oder um Asbestkörperchen handelt, ist daher nur mit Hilfe physikalischer bzw. physikalisch-chemischer Methoden zu gewinnen.

Die Anschauungen über den nosologischen Charakter der sog. Talkose gehen auseinander. Letterer[23] und Winkler[53] fassen die Erkrankung

als exogene Speicherungskrankheit auf. KOELSCH[21] bezeichnet sie in Anlehnung an BADHAM als Silikatose. Diesen Begriff definiert DI BIASI[4] als „eine der Silikose gleichende Pneumokoniose durch aus Silikaten frei werdende Kieselsäure". In unmittelbarem Zusammenhang hiermit steht die Frage nach dem mechanischen oder chemischen Wirkungsmechanismus inhalierter Staubteilchen. Nach UDLUFT[49] gehen beide Wirkungsarten nebeneinander her. Dabei sind diejenigen Mineralien, die unter den gegebenen Bedingungen stabil, unangreifbar und womöglich neu bildbar sind — vor allem Hydrosilikate wie Sericit — als mechanisch wirksam aufzufassen, während angreifbare und weniger oder mehr lösliche Minerale chemisch schädlich sein können (z. B. Kieselsäure).

Die chemisch-analytischen wie die tierexperimentellen Untersuchungen ergeben hinsichtlich der Löslichkeit des Talk und hinsichtlich der durch das Mineral bedingten Gewebsreaktionen einander widersprechende Ergebnisse. Einige Autoren[52] konnten im Tierversuch keinen Anhalt für die Löslichkeit des Talk in Körperflüssigkeiten gewinnen, mehrere andere hingegen berichten über die Löslichkeit des Silikats in Ascitesflüssigkeit[6, 20], in Ringer-Lösung[19] und in Aqua dest.[16]. Ein unterschiedliches Verhalten verschiedener gebräuchlicher Talksorten im Tierexperiment beobachteten SCHÜLZ und WILLIAMS[43]. Bei einem mineralogisch fast reinen Talk fand sich während einer Beobachtungszeit von 15 Monaten eine nur sehr geringe Änderung der Zusammensetzung. Bei anderen Talksorten verschwanden das begleitende Dolomit und Serpentin fast vollständig, Talksorten mit dem geringsten Karbonatgehalt erwiesen sich als am stärksten fibroplastisch. Elektronenoptische Untersuchungen[2] zeigten fortschreitende Zersetzungserscheinungen an isolierten Talkpartikeln, die aus einer Talkstaublunge[4] stammten. — In gleicher Weise bestehen Divergenzen bei den Ergebnissen tierexperimenteller Talkuminhalationen. Während einige Autoren[11, 14] bei Meerschweinchen nach monatelangen Bestaubungen keine Anzeichen einer pulmonalen Schädigung beobachteten, beschreibt SHATALOFF[44] bei weißen Ratten ausgeprägte Lungenveränderungen, die nach seinen Worten an eine Fremdkörperreaktion mit der Entwicklung von Granulomen erinnern und die außerdem eine größtenteils herdförmige, schwache interstitielle Fibrose aufweisen. Versuche an Meerschweinchen zeigten[41], daß Tremolit eine zellige und faserige Proliferation bewirkt, während reiner Talk hauptsächlich im Sinne einer zelligen Proliferation wirksam ist.

Berücksichtigt man diese einander widersprechenden Ergebnisse der vorgenannten Untersuchungen und bedenkt man die eingangs erwähnten Variationsmöglichkeiten in der Zusammensetzung des handelsüblichen Talk, so ergeben sich daraus gewisse Schlußfolgerungen: Bei der durch die Inhalation von industriellem Talkstaub entstehenden Pneumokoniose handelt es sich im strengen Sinne um eine Mischstaublunge. Demzufolge ist damit zu rechnen, daß der morphologische Befund auch „isolierter" Talkstaublungen in gewissen Grenzen schwanken wird. Abweichungen von dem durch die Granulome ausgezeichneten histologischen Bild der im mineralogischen Sinne reinen Talkläsion können hervorgerufen werden durch die Anwesenheit fibrosierend wirkender Begleitmineralien. Des weiteren können fibrotische Indurationen auch

sekundärer Natur sein und durch Konfluenz knötchenperipherer Fibrosen sowie durch reparative Bindegewebswucherungen nach vasculär bedingten Nekrosen verursacht werden. Eine Kollagenisierung der Septen schließlich kann auf chronische Lymphstauungen zurückzuführen sein oder als Folge von Kapillarkompressionen durch Makrophagen, Riesenzellen und Lymphocyten entstehen.

Zusammenfassung

Es wird über die histologischen Befunde in 2 Talkstaublungen berichtet. Bei dem zur Verfügung stehenden Material handelt es sich im ersten Fall um ein Probeexcisat aus der Lunge und um Hiluslymphknoten, im zweiten um einen operativ entfernten Lungenlappen.

Während die Lungenveränderungen des ersten Falles zum weit überwiegenden Teil durch celluläre Proliferationen charakterisiert sind, die regionalen Lymphknoten hingegen ausgedehnte hyaline Verschwielungen erkennen lassen, ist das Gewebsbild des zweiten Falles — trotz der Einwirkung des gleichen Staubes — auf Grund einer begleitenden Tuberkulose durch stärkere Bindegewebswucherungen deutlich modifiziert. Unter Berücksichtigung der in der Literatur mitgeteilten mineralogischen, chemisch-analytischen, tierexperimentellen und morphologischen Befunde wird generell jede durch alleinige Inhalation handelsüblichen Talkstaubs entstehende Pneumokoniose als Mischstaublunge aufgefaßt. Wegen der dabei qualitativ und quantitativ wechselnden Verunreinigungen muß neben der durch das Mineral Talk hervorgerufenen Fremdkörperreaktion auch mit einer im Einzelfall wechselnden chemischen Wirksamkeit inhalierter Staubanteile gerechnet werden, was in unterschiedlichen morphologischen Befunden zum Ausdruck kommt.

Nachtrag bei der Korrektur. Nach vergeblichen Bemühungen, aus dem Material des zweiten Falles Talk im Debye-Scherrer-Diagramm nachzuweisen, wurden aus einem histologischen Schnitt anisotrope Partikel herauspräpariert und im Elektronenmikroskop mit Hilfe der Feinbereichsbeugung analysiert. Einige Teilchen zeigten das gleiche Beugungsdiagramm wie ein Testpräparat von Talk. Frau Dr. L. Holzapfel, Max-Planck-Institut für Silikat-Forschung Berlin und Fräulein Dr. A. M. D'Ans, Institut für Elektronenmikroskopie am Fritz Haber-Institut der Max-Planck-Gesellschaft in Berlin-Dahlem (Direktor Prof. Dr. E. Ruska) sei an dieser Stelle für ihre freundlichen Bemühungen herzlich gedankt.

Literatur

[1] Alivisatos, G. P., A. E. Pontikakis and B. Terzis: Talcosis of Unusual Rapid Development. Brit. J. industr. Med. **12**, 43—49 (1955). — [2] Beintker, E., u. R. Meldau: Zur Submikro-Physiographie des Staubinhalts einer Talkumlunge. Klin. Wschr. **1949**, 607. — [3] Bethune, N.: Pleural Poudrage. J. thorac. Surg. **4**, 251—261 (1935). — [4] Biasi, W. di: Zur pathologischen Anatomie der Talkstaublunge. Virchows Arch. path. Anat. **319**, 505—525 (1951). — [5] Biasi, W. di: Befunde einer neuen Talkstaublunge. Zbl. allg. Path. path. Anat. **89**, 42 (1952/53). —

[6] Dvizkhov, P.P.: Talkose [Russisch.] Arch. Pat. (Moskau) **19**, 3—11 (1957). — [7] Dvizkhov, P.P., u. Prokowskaja: Zit. Dvizkhov[6]. — Eiseman, G., M.G. Seelig and N.A. Womack: Talcum Powder Granuloma. Ann. Surg. **126**, 820—832 (1947). — [9] Ellman, P.: Pulmonary Asbestosis. Brit. J. Radiol., N. s. **7**, 281—295 (1934). — [10] Fienberg, R.: Talcum Powder Granuloma. Arch. Path. (Chicago) **24**, 36—42 (1937). — [11] Fossel, M.: Über die Wirkung des Talkumstaubes im Tierexperiment. Frankfurt. Z. Path. **49**, 90—95 (1936). — [12] Gardner, L.U.: Zit. F.W. Porro u. N.M. Levine[32]. — [13] Gieseking, R.: Elektronenoptische Beobachtung der Stoffaufnahme in die Alveolarwand. Verh. dtsch. Ges. Path. **41**, 336—340 (1958). — [14] Haynes, F.: Experimental Dust Inhalation in Guinea-pigs. J. Hyg. (Lond.) **31**, 96—123 (1931). — [15] Hobbs, A.A.: A Type of Pneumoconiosis. Amer. J. Roentgenol. **63**, 488—497 (1950). — [16] Hübner, O., u. G. Müller: Mineralogische und physikalisch-chemische Untersuchungen an einer Talkstaublunge und an Talk-Hautgranulomen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 440—446 (1957). — [17] Hunt, A.C.: Massive Pulmonary Fibrosis from the Inhalation of Talc. Thorax **11**, 287—294 (1956). — [18] Jaques, W.E. and K. Benirschke: Pulmonary Talcosis with Involvement of the Stomach and the Heart. Arch. industr. Hyg. **5**, 451—463 (1952). — [19] Jakschina: Zit. P. P. Dvizkhov[6]. — [20] King, J. E., u. M. McGeorge: Zit. W. Worth u. E. Schiller, Die Pneumokoniosen, S. 91. Köln: Staufen-Verlag P. Bereker 1954. — [21] Koelsch, K.A.: Die Silikatose. In: Die Staublungenerkrankungen, S. 153—164. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopf 1950. — [22] Ladoo, R.B.: Talc and Soapstone. Bur. Mines Bull. **213**, (1923). — [23] Letterer, E.: Speicherungskrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1948**, 147—152. — [24] Levy, D.F.: Zit. R.T. Johnstone, Occupational Medicine and Industrial Hygiene, p. 373—375. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1948. — [25] McCormick, E.J., and T. L. Ramsey: Postoperative Peritoneal Granulomatous Inflammation Caused by Magnesium Silicate. J. Amer. med. Ass. **116**, 17 (1941). — [26] McLaughlin, A.I.G., E. Rogers and K.C. Dunham: Talc Pneumoconiosis. Brit. J. industr. Med. **6**, 184—194 (1949). — [27] Miller, J.W., and R.R. Sayers: The Physiological Response of the Peritoneal Tissue to Dusts Introduced as Foreign Bodies. Publ. Hlth Rep. (Wash.) **49**, 80—89 (1934). — [28] Miller, J.W., and R.R. Sayers: Microscopic Appearance of Experimentally Produced Dust Nodules in the Peritoneum. Publ. Hlth Rep. (Wash.) **50**, 1619—1628 (1935). — [29] Melissinos, J.: Zit. Alivisatos u. Mitarb.[1]. — [30] Nuck, K.: Die Talkstaublunge. In: Die Staublungenerkrankungen, S. 165—171. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopf 1950. — [31] Nuck, K., u. W. Szczepanski: Talk und Talkumstaublunge. Arbeitsmed. H. 9 (1939). — [32] Porro, F.W., and N.M. Levine: Pathology of Talc Pneumoconiosis with Report of an Autopsy. North. N.Y Med. J. **3**, 23—25 (1946). — [33] Porro, F.W., J.R. Patton and A.A. Hobbs: Pneumoconiosis in the Talc Industry. Amer. J. Roentgenol. **47**, 507—524 (1942). — [34] Ramsey, T.L.: Magnesium Silicate Granuloma. Amer. J. clin. Path. **12**, 553—558 (1942). — [35] Reichmann, V.: Über Talkstaublunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **12**, 317—322 (1944). — [36] Rössle, R.: Talkumgranulom aus chirurgischen Handschuhen. Dtsch. Gesundh.-Wes. **1949**, 213. — [37] Rössle, R.: Über die chronische Entzündung von Geweben durch Talk infolge ärztlicher Maßnahmen. Ärztl. Wschr. **1950**, 233—239. — [38] Rüttner, J.R., P. Bovet u. M. Aufdermaur: Graphit-Carborund-Staublunge. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1413—1415. — [39] Schepers, G.W.H.: Comparative Vascular Pathology of Occupational Chest Diseases. A.M.A. Arch. industr. Hlth **12**, 7—25 (1955). — [40] Schepers, G.W.H., and T.M. Durkan: The Effects of Inhaled Talc-Mining Dust on the Human Lung. A.M.A. Arch. industr. Hlth **12**, 182—197 (1955). — [41] Schepers, G.W.H., and T.M. Durkan: An Experimental Study of the Effects of Talc Dust on Animal Tissue. A.M.A. Arch. industr. Hlth **12**, 317—328 (1955). —

[42] Schiller, E.: Über das Eindringen von korpuskulären Elementen in das Lungengewebe. Z. Aerosol-Forsch. **5**, 13—23 (1956). — [43] Schulz, R.Z., and C.R. Williams: Commercial Talc. Animal and Mineralogical Studies. J. industr. Hyg. **24**, 75—79 (1942). — [44] Shataloff, N.N.: Experimentelle Talkum-Pneumokoniose [Russisch] Bjull. èksper. Biol. med. (Moskau) **41**, 74—76 (1956). — [45] Siegal, W., A.R. Smith and L. Greenburg: Dust Hazard in Tremolite Talc Mining, Including Roentgenological Findings in Talc Workers. Amer. J. Roentgenol. **49**, 11—29 (1943). — [46] Singer, J.H., J.C. Jones and L.C. Tragermann: Aseptic Pleuritis Experimentelly Produced. J. thorac. Surg. **10**, 251—280 (1940/41). — [47] Swingle, A.J.: Morbidity and Mortality in Talc Granuloma: Report of a Fatal Case. Ann. Surg. **128**, 144—152 (1948). — [48] Thorel, C.: Die Specksteinlunge. Beitr. path. Anat. **20**, 85—101 (1896). — [49] Udluft, H.: Entstehung der Silikose vom Standpunkt des Mineralogen. Zbl. Gewerbehyg. Gewerbepath. **22**, 81—87 (1935). — [50] Vorwald, A.J., T.M. Durkan and P.C. Pratt: Experimental Studies in Asbestosis. Arch. industr. Hyg. **3**, 1—43 (1951). — [51] Williams: Zit. P. P. Dvizkhov[6]. — [52] Williams, H.E., and D.A. Irwin: Silicosis: An Experimental Study of the Leaching of Silicates in Tissues. Canad. med. Ass. J. **39**, 26—31 (1938). — [53] Winkler, A.: Die Talkstaublunge. Österreich. Staub-(Silikose-) Bekämpfungsstelle Leoben, 1951. — [54] Zimmermann: Zit. R. T. Johnstone, Occupational Medicine and Industrial Hygiene, p. 373—375. St. Louis: C.V Mosby Comp. 1948.

Dr. med. H.-A. Müller,
Pathologisches Institut der Universität, Würzburg

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 283—293 (1959)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten, Prag
(Direktor: Prof. Dr. J. Teisinger)

Der Metabolismus des Trichloräthylens beim Kaninchen

Von
V. Bartoníček und B. Souček, Prag*

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Februar 1959)

Im Hinblick auf die große Bedeutung von Trichloräthylen in der Industrie und auf das ständige Vorkommen von Fällen akuter und chronischer Vergiftungen, die dieses Lösungsmittel verursacht, haben wir im Rahmen der komplexen pathophysiologischen Forschung einige biochemische Studien in dieser Richtung durchgeführt. Es ist bekannt, daß bei Personen, welche dem Trichloräthylen ausgesetzt sind, im Harn Trichloräthylen in geringem Maße, weiter Monochloressigsäure und in größerem Maße Trichloräthanol und Trichloressigsäure ausgeschieden wird. Ebenfalls wurde bewiesen, daß Metaboliten des Trichloräthylens bei Personen lange Zeit (bis 3 Wochen) nach Beendigung der Exposition ausgeschieden werden. Unser Ziel ist, zu versuchen, die Schnelligkeit der Ausscheidung von Trichloressigsäure und Trichloräthanol im Harn zu beeinflussen, was auch von großer praktischer Bedeutung in der Klinik der professionellen Vergiftungen wäre. Diese Studie ist der erste Schritt. Sie soll einige grundlegende Erkenntnisse über den Metabolismus des Trichloräthylens bei Kaninchen klar machen und präzisieren, insbesondere das Verhältnis von Trichloräthylen, Trichloräthanol und Trichloressigsäure, den Prozentsatz des retinierten Trichloräthylens, die Schnelligkeit der Saturation und Desaturation, die Toleranz von Trichloräthylen bei parenteraler Verabreichung und die Abhängigkeit der Ausscheidung der Metaboliten im Harn von der Diurese. Wir bestimmen die zwei unserer Ansicht nach, wichtigsten Stoffe, von welchen wir voraussetzen, daß sie die Träger der toxischen Wirkung sind. Gleichzeitig soll der Versuch zeigen, in welchem Maße dieses Modell den Verhältnissen beim Menschen entspricht. Wir wählten die parenterale Applikation, weil sie sich auch in unseren Arbeiten mit Schwefelkohlenstoff (Michalová, Frýdl 1957; Michalová, Bartoníček, Zástava 1959) gut bewährt hat, methodisch einfach und für unsere Zwecke ausreichend ist. Wir sind uns der Mängel unseres Modells wohl bewußt. Man kann über die Wahl des Versuchstieres, über die Art der Applikation, die

* Wir sprechen Frau M. Křečková für ihre sorgfältige technische Mitarbeit einen besonderen Dank aus.

Anzahl der Dosen und die Dauer der Verabreichung diskutieren. Wir wissen auch, daß unser Modell nicht den Verhältnissen entspricht, welche als chronische Vergiftung durch Inhalieren bei Menschen existieren. Der Vorteil besteht in seiner Einfachheit und Übersichtlichkeit, so daß der Versuch in dieser Anordnung dem gegebenen Zweck ganz gut entspricht.

Die Methodik der Versuche

Unser Versuch bildet einen Teil eines 1 Jahr lang dauernden Experimentes, welches an Kaninchen durchgeführt wurde, bei welchen in der ersten Versuchsphase Änderungen der höheren Nerventätigkeit mittels der Methode bedingter elektrischer Abwehrreflexe verfolgt wurden (Michalová 1959). In der zweiten Versuchsphase verfolgten wir 2 Monate lang die Ausscheidung der Metaboliten des Trichloräthylens.

Tabelle 1. *Übersicht der Trichloräthylendosen*

Kaninchen Nr.	Erster Teil des Versuches		Zweiter Teil des Versuches	
	Tage	TRI verabreicht g	Tage	TRI verabreicht g
1	45	26,5	46	23,5
2	45	26,5	10	7,0
3	45	26,5	55	28,0
4	45	26,5	55	28,0
5	45	26,5	26	17,5
6	45	26,5	55	28,0

Die Versuche wurden an 6 Kaninchen (etwa 1 Jahr alte Weibchen, Durchschnittsgewicht vor Beginn der Intoxikation 4,2 kg) durchgeführt. Die Tiere wurden täglich mit 100 g Heu, 100 g Hafer, 50 g Mohrrübe und 2mal wöchentlich mit 150 g Knödel aus Gersten- und Haferschrot und Kartoffeln gefüttert. Trinkwasser nach Belieben.

In unserem Versuche müssen wir 2 Etappen unterscheiden. In der ersten Etappe, welche 45 Tage dauerte, wurde den Tieren Trichloräthylen verabreicht, die Metaboliten im Harn wurden jedoch nicht bestimmt. Den Kaninchen wurde jeden 2. Tag ein 1 ml Trichloräthylen „pro narcosi", gelöst in 2 ml sterilisierten Olivenöls abwechselnd in die Muskel der rechten und linken Glutealgegend eingespritzt. Die Injektion war schmerzlos, in keinem der Fälle hat sich ein Absceß oder eine Gewebenekrose an der injizierten Stelle gebildet.

In der ersten Versuchsetappe bekam jedes Versuchstier 18 ml, das ist 26,5 g Trichloräthylen. In der zweiten Etappe wurde die Verabreichung von Trichloräthylen fortgesetzt und wurden gleichzeitig die Abbauprodukte im Harn bestimmt. Übersicht der verabreichten Trichloräthylendosen s. Tabelle 1.

Vom 72.—84. Versuchtage wurde kein Trichloräthylen verabreicht, nur die Menge der ausgeschiedenen Abbauprodukte verfolgt.

Die Tiere waren in metabolischen Käfigen untergebracht. Der Harn wurde täglich gesammelt, gemessen und der Inhalt von Trichloressigsäure nach der Methode von Souček u. Franklová (1952) und der Trichloräthanolinhalt nach der Methode von Vlachová (1955) bestimmt. Am bestimmten Tag wurde an die Fähigkeit des Harns die Fehlingsche Lösung zu reduzieren und mit 10%iger Sulphosalizylsäurelösung auf Eiweißvorkommen geprüft.

Ergebnisse der Versuche

1. Das Gewicht der Versuchstiere war bei der Beendigung des Versuches in allen Fällen niedriger als beim Beginn, durchschnittlich um 25%. Übersicht der Gewichte der Versuchstiere s. Tabelle 2.

Das Kaninchen Nr. 2 wurde nach 55 Tagen wegen allgemeiner Kachexie getötet, die Kaninchen Nr. 1 und 5 gingen nach dem 91. bzw. 71. Versuchstage spontan zugrunde.

2. Der Verlauf der Tagesdiurese der Versuchstiere ist in der Tabelle 3 gegeben.

Zu einer jähen Steigerung der Diurese kam es bei Kaninchen Nr. 5 nach 65 Tagen, beim Kaninchen Nr. 1 nach 64 Versuchstagen.

3. Vom 55. Versuchstage wurde der Harn auf Eiweiß geprüft. Die Kaninchen Nr. 3, 4 und 6, welche den Versuch überlebten, hatten im Harn nie Eiweiß, nicht einmal in Spuren. Hingegen enthielt der Harn der Kaninchen Nr. 1, 2 und 5 Eiweiß in bedeutenden Mengen (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 2. *Gewicht der Versuchstiere*

Kaninchen Nr.	Gewicht g		Gewichtsabnahme
	am Beginn des Versuches	am Ende des Versuches	%
1	4800	3000	37
2	3950	2500	36
3	4800	4050	15
4	3600	3350	7
5	4500	3000	34
6	3400	2880	15
Durchschnitt	4175	3130	25

Die Fähigkeit des Harns, die Fehlingsche Lösung zu reduzieren, verlief entgegengesetzt zum Eiweißvorkommen in den geprüften Harnen. Der Harn der Versuchstiere Nr. 3, 4 und 6 reduzierte deutlich die Fehlingsche Lösung, wogegen der Harn der Kaninchen Nr. 1, 2 und 5 nur in geringem Maße.

Tabelle 3. *Durchschnittliche tägliche Diurese der Versuchstiere*

Kaninchen Nr.	Harnmenge täglicher Durchschnitt ml	
1	65	166
2	160	
3	115	
4	200	
5	55	180
6	40	

4. Die quantitative Bilanz der Versuche ist in der Tabelle 5 angeführt.

Als Grundlage zur Errechnung der ausgeschiedenen Mengen von Trichloressigsäure und Trichloräthanol wurde 65% der verabreichten Menge von Trichloräthylen genommen. Diese Zahl wurde einerseits in Analogie zu Versuchen mit parenteraler Verabreichung von Schwefelkohlenstoff, wo die Retention 60—70% betrug (Souček 1959), gewählt, andererseits nach Inhalationsversuchen mit Trichloräthylen, welche an Personen ausgeführt wurden, wo die Retention 56 und 63% betrug (Souček, Teisinger, Pavelková 1952; Souček, Vlachová 1954b).

In der Tabelle 5 sind die Daten aus Versuchen, welche vom 46. bis 72. Tage vom Beginn der Versuche im ganzen in 26 Tagen ausgeführt wurden, angegeben. Diese Zeitspanne wurde deshalb zur Ausrechnung der durchschnittlichen ausgeschiedenen Menge beider Metaboliten gewählt, weil sie insgesamt 5 Versuchskaninchen und Kaninchen Nr. 2

Tabelle 4. *Eiweiß im Harn der Versuchstiere in den letzten Tagen des Versuches*
† = zugrunde gegangen

Tag vom Beginn des Versuches	Versuchskaninchen Nr.					
	1	2	3	4	5	6
55.	0	+++ †	0	0	+	0
56.	+		0	0	++	0
57.	+		0	0	+	0
72.	+++		0	0	+++ †	0
83.	++		0	0		0
86.	+++		0	0		0
90.	+++		0	0		0
92.	+++ †		0	0		0
99.			0	0		0

wenigstens teilweise überlebten, so daß es möglich war, die Menge der im Versuche ausgeschiedenen Metaboliten bei allen Tieren zu vergleichen.

5. Bei den Versuchstieren Nr. 1, 3, 4 und 6 wurde die Schnelligkeit der Ausscheidung beider Metaboliten während 14 Tage verfolgt, in denen kein

Tabelle 5. *Quantitative Bilanz der Ausscheidung von Trichloressigsäure und Trichloräthanol*

Kaninchen Nr.	Verabreichtes TRI g	Wahrscheinliche Retention g	Trichloressigsäureausscheidung[1]			Trichloräthanolausscheidung[1]			Trichloräthanol/Trichloressigsäure
			durchschnittlich täglich mg	insgesamt		durchschnittlich täglich mg	insgesamt		
				mg	% retin. TRI		mg	% retin. TRI	
1	17,5	11,4	1,5	33	0,23	133	2900	22	96
2	7,3	4,8	2,4	19	0,32	282	2200	37	116
3	17,5	11,4	3,2	70	0,49	338	7400	57	116
4	17,5	11,4	3,6	75	0,53	310	6500	50	95
5	17,5	11,4	1,0	22	0,16	277	6100	47	295
6	17,5	11,4	1,8	40	0,28	323	7100	55	196
Grenzen			1,0—3,6	19—75	0,16—0,53	133—338	2200—7400	22—57	95—295
Durchschnitt		10,3	2,2	43	0,33	277	5370	45	152

[1] Prozente der ausgeschiedenen Mengen von Trichloressigsäure und Trichloräthanol sind nach der Umrechnung nach stöchiometrischen Verhältnissen bestimmt worden.

Trichloräthylen verabreicht wurde. Trichloräthanol wurde in den ersten 7—8 Tagen nach seiner letzten Verabreichung gemäß der Exponentielle ausgeschieden (Abb. 1). Aus den gewonnenen Daten über die Menge des täglich im Harn ausgeschiedenen Trichloräthanols wurden die Schnelligkeitskonstanten der Ausscheidung ausgerechnet, welche mit den zugehörigen Halbwertszeiten der Ausscheidung in der Tabelle 6 angeführt sind.

Die Ausscheidung von Trichloräthanol in den weiteren Tagen war nicht mehr so regelmäßig wie am Anfang, die täglich ausgeschiedenen Mengen wiesen geringe Schwankungen auf und hatten keinen exponentiellen Verlauf. Ähnlich war es auch nicht möglich, aus den Daten der ausgeschiedenen Trichloressigsäure wegen der unregelmäßigen Schwankungen der ausgeschiedenen Mengen die entsprechenden Schnelligkeitsparameter der Ausscheidung auszurechnen.

Tabelle 6. *Geschwindigkeitskonstante k und Halbwertszeit P von Trichloräthanolausscheidung*

Tier Nr.	k	P Stunden
1	0,0430	16,2
3	0,0475	14,5
4	0,0267	26,0
6	0,0322	21,7
Durchschnitt	0,0375	19,6

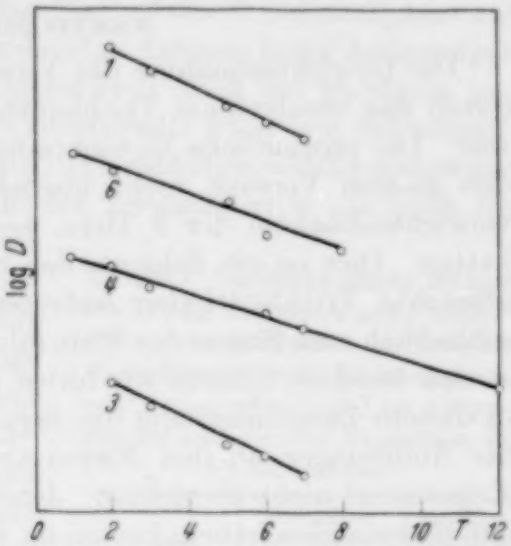


Abb. 1. Verlauf der Trichloräthanolausscheidung. Auf der Abszisse sind die Tage der Ausscheidung, auf der Ordinate die Logarithmen der täglich ausgeschiedenen Mengen angeführt. Nr. 1, 3, 4 und 6 bezeichnen die Versuchstiere

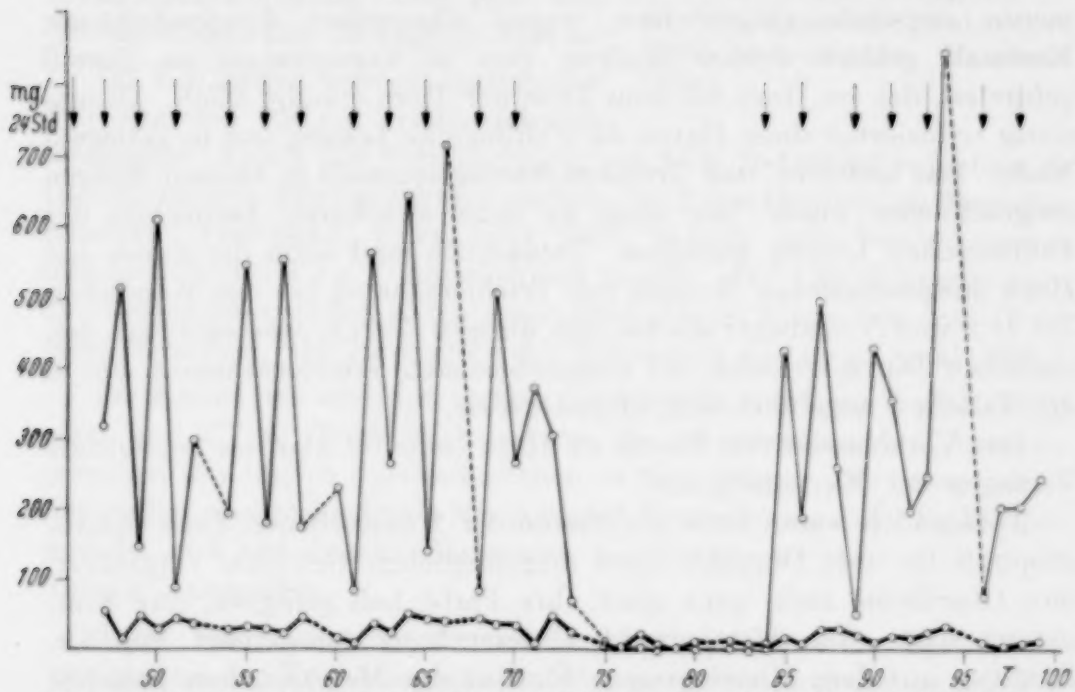


Abb. 2. Verlauf der Ausscheidung beider Metaboliten des Trichloräthylens beim Versuchskaninchen Nr. 3. Auf der Abszisse sind die Versuchstage, auf der Ordinate die Mengen der Metaboliten in mg/24 Std gesammelten Harnmengen angeführt. Der Maßstab für die Trichloressigsäure ist 10mal kleiner als der Maßstab für das Trichloräthanol. Die Pfeile bezeichnen die Trichloräthyleninjektionen. —— Trichloräthanol; —— Trichloressigsäure

6. Als Beispiel des Verlaufes der Ausscheidung beider Metaboliten in dem zweiten Teil des Versuchs ist in Abb. 2 die Ausscheidung beim Kaninchen Nr. 3 angeführt.

Analyse der Ergebnisse

Die Gewichtsabnahme der Versuchstiere zeigt, daß ihr Organismus durch das verabreichte Trichloräthylen in bedeutendem Maße belastet war. Die prozentuelle Gewichtsabnahme bei den 3 Kaninchen, welche den ganzen Versuch nicht überlebten, war doppelt so groß wie die Gewichtsabnahme der 3 Tiere, welche das Experiment gut vertragen hatten. Dies ist ein Zeichen, daß bei den ersten 3 Kaninchen das verabreichte Trichloräthylen bedeutende Änderungen hervorrief, welche schließlich zum Exitus der Tiere führte. Um welche Art von Änderungen es sich handelt, können wir bisher nicht sagen. Auffallend sind jedoch in diesem Zusammenhang die Befunde im Harn der Versuchstiere und die Änderungen an den Nieren zweier von 3 Kaninchen, welche das Experiment nicht überlebten. Jene Kaninchen, welche das Experiment gut überstanden haben, hatten im Harn niemals durch 10%ige Sulphosalicylsäure beweisbares Eiweiß, und ihr Harn reduzierte sehr gut die Fehlingsche Lösung, was ein Beweis dafür ist, daß Trichloräthanolglucuronid in genügendem Maße ausgeschieden wurde. Demgegenüber wurde im Harn der Tiere Nr. 1, 2 und 5, welche im Verlauf des Experiments zugrunde gingen bzw. wegen allgemeiner fortgeschrittener Kachexie getötet werden mußten, vom 55. Versuchstage an Eiweiß gefunden, das im Harn bis zum Tode der Tiere ständig blieb. Gleichzeitig reduzierten diese Harne die Fehlingsche Lösung nur in geringem Maße. Das bedeutet, daß Trichloräthanolglucuronid in kleinen Mengen ausgeschieden wurde, die nicht zu einer sichtbaren Reduktion der Fehlingschen Lösung genügten. Tatsächlich sind auch die durch den Harn ausgeschiedenen Mengen von Trichloräthanol bei den Kaninchen Nr. 1, 2 und 5 niedriger als bei den übrigen Tieren, was auch aus den täglichen Durchschnitten des ausgeschiedenen Trichloräthanols, die in der Tabelle 5 angeführt sind, ersichtlich ist.

Das Vorkommen von Eiweiß im Harn bedeutet klar das beginnende Versagen der Nierentätigkeit.

Tatsächlich waren auch die Nieren der 2 gestorbenen Tiere makroskopisch bis aufs Doppelte ihres ursprünglichen Gewichts vergrößert, ihre Oberfläche nicht ganz glatt, ihre Farbe hell gelbgrau, ihre Konsistenz hart. Die histologische Untersuchung (ausgeführt von Dr. Zástava aus dem Histologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Karlsuniversität in Prag) zeigte hyaline Tropfenbildung in bedeutendem Maße bei den Kaninchen Nr. 3, 4 und 6, bei den Kaninchen Nr. 1 und 5 eine schwere Glomerulonephrose — dilatierte Kanälchen,

Proteinzylinder, Degeneration des Epithels, vergrößerte Glomeruli und intercapilläre Infiltration. Die übliche Färbung auf Amyloid war negativ[1].

Die literarischen Angaben über den Einfluß des Trichloräthylens auf die Nieren sind verschieden. Während einige Autoren keine Änderungen an den Nieren weder bei den Versuchstieren noch bei Personen aus Trichloräthylenbetrieben sahen, sind andererseits Fälle von Schädigungen der Nieren durch den Einfluß von Trichloräthylen, welche manchmal auch mit dem Tode endeten, sowohl bei Versuchstieren als auch bei Personen, welche in einer durch Trichloräthylen verunreinigten Atmosphäre arbeiteten, beschrieben. Ein übersichtliches Referat über diese Frage veröffentlichten Grisler und Gallina (1956) (15 lit. Angaben: 4 Fälle negativ, 11 positiv). Unsere Beobachtungen bestätigen die Schädigung der Nieren durch die Wirkung von Trichloräthylen (oder eher durch seine Metaboliten); zu ihrem Hervorrufen sind wahrscheinlich Expositionen in höheren Dosen von Trichloräthylen nötig. Dies geht aus der nachfolgenden Erwägung hervor.

Tabelle 7. *Durchschnittliche Mengen von Trichloressigsäure und Trichloräthanol, ausgeschieden im Harn der Versuchstiere und Versuchspersonen*[1], *umgerechnet auf 1 kg Körpergewicht und dieselbe Exposition im Trichloräthylen*

Objekt	Trichloressigsäure mg	Trichloräthanol mg
Kaninchen	0,09	11,0
Mensch	0,2	0,6

[1] Entnommen der Arbeit Souček Teisinger, Pavelková (1952) und Souček, Vlachová (1954).

Die Kaninchen wurden täglich der Wirkung von 750 mg Trichloräthylen ausgesetzt. Unter der Voraussetzung von 65% Retention behielten sie täglich 490 mg Trichloräthylen zurück. In Experimenten an Personen (Souček, Teisinger, Pavelková 1952) behielt jede Versuchsperson durchschnittlich 1,3 g Trichloräthylen zurück. Auf 1 kg Körpergewicht sind die entsprechenden Retentionen 160 mg beim Kaninchen und 19 mg beim Menschen. Die Exposition der Kaninchen war somit 8mal größer.

Die Kaninchen schieden täglich durchschnittlich 2 mg Trichloressigsäure und 277 mg Trichloräthanol aus, die Ausscheidung bei Versuchspersonen war täglich durchschnittlich 15 bzw. 40 mg. Die entsprechenden täglich ausgeschiedenen Mengen nach Umrechnung auf 1 kg Körpergewicht und auf dieselbe Retention des Trichloräthylens sind in der Tabelle 7 angeführt.

Somit war in unseren Versuchen der Organismus des Kaninchens weniger mit der Trichloressigsäure belastet als der Organismus der Versuchspersonen, aber 20mal mehr mit Trichloräthanol.

[1] Eine detaillierte histologische Untersuchung der Organe der Versuchstiere wird in einer besonderen Arbeit veröffentlicht werden.

Die Versuchspersonen wurden in der durchschnittlichen Konzentration von 800 μg Trichloräthylen auf 1 Liter Luft exponiert. Dies ist eine Konzentration (doppelt so hoch als die tschechoslowakischen Normen zulassen), welche sich häufig auf Arbeitsplätzen mit Trichloräthylen vorfindet.

Aus der angeführten Analyse ist ersichtlich, warum bisher keine Nierenschädigungen bei Personen, welche in einer mit den üblichen Konzentrationen von Trichloräthylen verunreinigten Atmosphäre arbeiten, beobachtet worden sind: Zu ihrem Hervorrufen ist offenbar notwendig, daß die Exposition des Objektes viel höher wäre.

In der quantitativen Bilanz des Metabolismus des Trichloräthylens beim Kaninchen ist es interessant, unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen ähnlicher Arbeiten, welche früher ausgeführt worden sind, zu vergleichen.

Die Ausscheidung der Trichloressigsäure und des Trichloräthanols nach der Inhalation von Trichloräthylendämpfen bei Menschen wurde zum ersten Mal von Souček u. Vlachová (1954) verfolgt. Sie fanden in ihren Versuchen, daß durchschnittlich 16% des im Organismus zurückgehaltenen Trichloräthylens bei der Exposition der Versuchsobjekte als Trichloressigsäure und durchschnittlich 50% als Trichloräthanol ausgeschieden wurden. In individuellen Experimenten wurde 2—4mal mehr Trichloräthanol als Trichloressigsäure ausgeschieden. Teisinger, Stýblová u. Vlachová (1955) verfolgten die Ausscheidung dieser beiden Abbauprodukte im Harn bei Personen, welche in Trichloräthylenbetrieben arbeiteten, und fanden daß das Verhältnis beider Abbauprodukte sich in den Grenzen von 1,5—7,5 bewegte. Bardoděj u. Krivucová (1958) fanden im Harn von in Trichloräthylenbetrieben arbeitenden Personen das Verhältnis durchschnittlich 2. Butler (1949) fand in den Versuchen mit Hunden das angeführte Verhältnis ungefähr 3.

In unseren Versuchen mit Kaninchen finden wir vollständig anderé Verhältnisse. Von der Trichloressigsäure wurde durchschnittlich nur beiläufig 0,3% des im Organismus zurückgehaltenen Trichloräthylens ausgeschieden, während die Menge des ausgeschiedenen Trichloräthanols bei Kaninchen, welche den Versuch gut überstanden haben, im Durchschnitt 54%, und bei Kaninchen, welche während des Experimentes starben, durchschnittlich 35%, im ganzen Durchschnitt 45% betrug. Trichloräthanol wurde 95—295mal, durchschnittlich 150mal mehr als Trichloressigsäure ausgeschieden.

Um die Menge der ausgeschiedenen Abbauprodukte beim Kaninchen mit ihren Mengen, wie sie in Versuchen mit Personen gefunden wurden, vergleichen zu können, ist es notwendig, festzustellen, welche ihrer Mengen in beiden Fällen aus 1 g von retiniertem Trichloräthylen entstanden sind.

Bei Kaninchen betrug die durchschnittliche Quantität der ausgeschiedenen Trichloressigsäure und Trichloräthanol 43 bzw. 5,370 mg.

Diese Mengen entstanden aus durchschnittlich zurückgehaltenen 10,3 g Trichloräthylen. In Versuchen mit Menschen betrugen die durchschnittlich ausgeschiedenen Mengen beider Metaboliten 260 bzw. 450 mg, die nach der Retention von durchschnittlich 1,3 g Trichloräthylen ausgeschieden wurden. Tabelle 8 zeigt die Mengen beider Metaboliten, welche aus 1 g Trichloräthylen in beiden Fällen ausgeschieden wurden.

Beim Menschen wurde also ungefähr 50mal mehr Trichloressigsäure ausgeschieden als beim Kaninchen, und andererseits schied das Kaninchen ungefähr 1,5mal mehr Trichloräthanol aus als der Mensch. Die Summe beider Metaboliten war jedoch ungefähr dieselbe. Diesen auffallenden Unterschied in der Ausscheidung beider Metaboliten bei den untersuchten zwei Lebewesen können wir auf zwei Arten aufzuklären versuchen.

Tabelle 8. *Durchschnittliche Mengen von Trichloressigsäure und Trichloräthanol, ausgeschieden im Harn, nach Umrechnung auf 1 g des zurückgehaltenen Trichloräthylens*

Objekt	Trichloressigsäure mg	Trichloräthanol mg	Summe beider Metaboliten mg
Kaninchen	4,2	520	525
Mensch	200,0	350	550

Entweder ist beim Kaninchen im Vergleich zum Menschen der Metabolismus des Trichloräthylens stark gehemmt in der Richtung, in welcher Trichloressigsäure entsteht, und andererseits der Metabolismus in der Richtung, in welcher Trichloräthanol entsteht, mäßig unterstützt. Oder es entstehen beim Kaninchen beide Metaboliten im gleichen Prozentsatz wie beim Menschen, ihre Ausscheidung durch den Harn ist aber in dem Sinne geändert, daß Trichloräthanol mehr ausgeschieden wird als beim Menschen, wogegen die Trichloressigsäure größtenteils im Organismus zurückgehalten und vielleicht an Bluteiweiß gebunden wird (Souček 1954, Peizker 1956).

Auf Grund der Ergebnisse unserer Versuche kann man sich nicht eindeutig für eine dieser möglichen Erklärungen entscheiden. Es scheint jedoch, daß, was die Trichloressigsäure betrifft, beide gleichzeitig gelten: Dieser Stoff könnte beim Kaninchen in kleinerer Menge entstehen als beim Menschen und auch die Hypothese, daß Trichloressigsäure mehr an das Bluteiweiß des Kaninchens als an das des Menschen gebunden ist, kann man leicht gelten lassen. Es entsteht wahrscheinlich beim Kaninchen primär mehr Trichloräthanol als beim Menschen. Wir können uns seine verschiedentliche Ausscheidung nicht gut vorstellen, da es sich um einen im Wasser gut löslichen Stoff handelt; über seine selektive Bindung an einige Bestandteile des Blutserums ist bisher nichts Näheres bekannt[1].

Das Maximum ihrer Ausscheidung durch den Harn erreichte die Trichloressigsäure bei Kaninchen durchschnittlich am 3. Tag nach

[1] Trichloräthanol befindet sich im Blut sowie auch im Harn überwiegend in Form von Trichloräthanolglucuronid, das im Wasser gut löslich ist.

Verabreichung von Trichloräthylen und war nachweisbar im Harn noch am 14. Tag nach der Beendigung der Trichloräthyleninjektionen. Praktisch dieselben Zeitparameter wurden auch beim Menschen gefunden (Souček, Teisinger, Pavelková 1952). Das Niveau der ausgeschiedenen Trichloressigsäure im Harn blieb im Verlauf unserer langdauernden Experimente praktisch auf derselben Höhe, schwankte nur unbedeutend, was eine Folge der regelmäßig sich wiederholenden Trichloräthylendosen und der allmählichen Ausscheidung der Trichloressigsäure ist, so wie es schon früher theoretisch abgeleitet und praktisch bestätigt wurde (Souček u. Pavelková 1953).

Trichloräthanol zeigte sich im Harn unserer Versuchstiere stets in seiner höchsten Konzentration gleich unmittelbar nach der Applikation von Trichloräthylen. Am Tage nach seiner Verabreichung sank sein Niveau im Harn sehr tief infolge seiner verhältnismäßig raschen Ausscheidung aus dem Organismus. Die gleichen Verhältnisse wurden auch bei dem Ausscheiden des Trichloräthanols beim Menschen gefunden (Souček u. Vlachová 1954 b).

Die Halbwertszeit des Ausscheidens von Trichloräthanol bei unseren Versuchskaninchen — gerechnet aus den Daten seiner Ausscheidung während der 14tägigen Pause in der Verabreichung von Trichloräthylen — betrug 14,5—26 Std, im Durchschnitt 19,6 Std. In Versuchen am Menschen (Souček und Vlachová 1954) betrug die entsprechende Halbwertszeit im Durchschnitt 28 Std, war also von derselben Größenordnung.

Der Metabolismus des Trichloräthylens verläuft beim Kaninchen qualitativ gleich, quantitativ jedoch anders als beim Menschen. Die Unterschiede in der Menge beider Abbauprodukte bei den zwei Arten der Lebewesen weisen darauf hin, daß aus Trichloräthylen zwar Trichloressigsäure und Trichloräthanol entstehen, jedoch jeder Stoff auf einem anderen Wege, ohne daß einer vom anderen abhängig wäre, wie schon Butler (1949) vorausgesetzt hatte.

Durch den Vergleich der Ergebnisse der Ausscheidung beider Abbauprodukte des Trichloräthylens beim Kaninchen und beim Menschen konnte die Frage nicht gelöst werden, welcher von den zwei Abbauprodukten für die Toxicität des Trichloräthylens verantwortlich ist, so wie sie in ihrem ganzen Umfang bei der Vergiftung mit diesem Stoff zum Vorschein kommt. Man kann jedoch annehmen, daß längere Expositionen in höheren Konzentrationen von Trichloräthylen einen ungünstigen Einfluß auf die Nieren des exponierten Objektes haben können.

Zusammenfassung

Sechs Kaninchen wurde intramuskulär Trichloräthylen verabreicht in der Gesamtmenge von 33—55 g, die regelmäßig auf 55—100 Tage verteilt war. Die Versuchstiere verloren durchschnittlich 25% ihres

Gewichts, 2 starben im Laufe des Versuches mit Symptomen der Nierenschädigung, welche auch histologisch bestätigt worden ist. Die Menge der im Harn ausgeschiedenen Trichloressigsäure betrug im Durchschnitt 0,3% des zurückgehaltenen Trichloräthylens. Durchschnittlich wurde 45% des Trichloräthanols ausgeschieden, das ist 150mal mehr als Trichloressigsäure. Beim Menschen bewegt sich das Verhältnis beider Metaboliten in den Grenzen zwischen 1—7.

Das Kaninchen scheidet durchschnittlich 50mal weniger Trichloressigsäure aus als der Mensch (der Mensch 16% des zurückgehaltenen Trichloräthylens), die Ausscheidung des Trichloräthanols ist praktisch dieselbe bei beiden Gruppen der Lebewesen (beim Menschen durchschnittlich 50% des zurückgehaltenen Trichloräthylens). Trichloräthanol wird beim Kaninchen exponentiell ausgeschieden; seine Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 20 Std und ist von derselben Größenordnung wie beim Menschen (durchschnittlich 28 Std). Die Trichloressigsäure wird beim Kaninchen ebenso langsam ausgeschieden wie beim Menschen.

Literatur

Bardoděj, Z., u. M. Krivucová: Stanovení trichlorethylalkoholu (kyseliny urochloralové) jako exposiční test u pracujících s trichlorethylenem. Čsl. Hyg. **3**, 268 (1958). — Butler, T. C.: Metabolic transformations of trichlorethylene. J. Pharmacol. exp. Ther. **97**, 84 (1949). — Grizler, R., e R. Gallina: Il tricloretileno. Med. d. Lavoro **47**, 240 (1956). — Michalová, C.: Změny vyšší nervové činnosti a některých humorálních faktorů při parenterální aplikaci trichlorethylenu u králíků. Pracov. Lék. 1959 (im Druck). — Michalová, C., V. Bartoníček u. V. Zástava: Organotoxische Wirkungen von Schwefelkohlenstoff nach parenteraler Intoxikation von Kaninchen. Arch Gewerbepath. Gewerbehyg. 1959 (im Druck). — Michalová, C., u. Z. Frýdl: Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und einiger humoraler Faktoren nach parenteraler Intoxikation des Kaninchens mit Schwefelkohlenstoff. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 553 (1957). — Peizker, Z.: O dialyse kyseliny trichloroctové z plasmy. Pracov. Lék. **8**, 43 (1956). — Souček, B.: Poznámka k vylučování kyseliny trichloroctové. Pracov. Lék. **6**, 277 (1954). — Absorpce a eliminace sirouhlíku. Pracov. Lék. 1958 (im Druck). — Souček, B., u. E. Franklová: Stanovení malých množství trichlorethylenu. Pracov. Lék. **4**, 264 (1952). — Souček, B., u. E. Pavelková: Vylučování kyseliny trichloroctové. Pracov. Lék. **5**, 62 (1953). — Souček, B., J. Teisinger u. E. Pavelková: Vstřebávání a vylučování trichlorethylenu u člověka. Pracov. Lék. **4**, 31 (1952). — Souček, B., u. D. Vlachová: Další metabolity trichlorethylenu u člověka. Pracov. Lék. **6**, 330 (1954a). — Metabolismus trichlorethylenu. Zpráva pro ministerstvo zdravotnictví. 1954b. — Teisinger, J., V. Stýblová u. D. Vlachová: Význam stanovení trichlorethanolu v moči u pracujících s trichlorethylenem. Pracov. Lék. **7**, 258 (1955). — Vlachová, D.: Jednoduchá metoda na stanovení trichlorethanolu v moči. Pracov. Lék. **8**, 433 (1956).

Dr. V. Bartoníček, Dr. B. Souček,
Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten,
Praha 2, Karlovo nám. 32 (ČSR)

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 294—315 (1959)

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. Josef Beck)

Inhalationsnoxen und ortsfremdes Plattenepithel im Larynx

Von

Georg Birnmeyer, Erlangen

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. März 1959)

Professionelle Schädigungen des Respirationstraktes sind seit langem bekannt. Sie finden sich je nach Art der einwirkenden Noxe teils mehr in den oberen, teils mehr in den tieferen Abschnitten vor. Die diesbezüglichen Untersuchungen befassen sich aber meist nur mit dem bronchopulmonalen Teil der Luftwege. Wahrscheinlich beruht dies vor allem auf der tiefgreifenden sozialen Auswirkung der Lungensilikose, die in der Regel eine frühzeitige Invalidität nach sich zieht.

Gegenwärtig wirken sich die Inhalationsnoxen nicht mehr allein im professionellen Rahmen aus, sondern gewinnen darüber hinaus in zunehmendem Maße eine immer größere Allgemeinbedeutung. Die Zivilisation und die ständig zunehmende Industrialisierung bringen zwangsläufig eine wachsende Anreicherung unseres Lebensraumes mit schädlichen, inhalierbaren Schwebestoffen mit sich (Industrieabgase, Treibstoffverbrennungsprodukte usw.). Die jüngste, in ihrer schädlichen Auswirkung heute noch nicht absehbare Inhalationsnoxe stellen die radioaktiven Staubpartikel dar, die nach Atombombenexplosionen in Wolken um die Erde schweben und langsam auf sie niedersinken. Die Gefahr liegt hauptsächlich darin, daß diese Schädlichkeiten als Aerosol unbemerkt mit der Atemluft auch in den menschlichen Körper gelangen.

Die infolge ihrer Größenordnung lungengängigen Schwebestoffe sind vor allem in den tiefsten Abschnitten des Atemtraktes wirksam. Da aber jedes Aerosol nicht ausschließlich kleinste Teilchen enthält, so ist zu erwarten, daß auch höher gelegene Stellen beeinträchtigt werden. Auf Grund der verschiedenartigen Lumen- und Wandverhältnisse ist es sehr unwahrscheinlich, daß die lokalen Einwirkungsbedingungen in allen Anteilen die gleichen sind. Für den Bereich des Kehlkopfes, dessen anatomischer Aufbau und Gestaltung sich deutlich von den anderen Anteilen des Atemrohres abhebt, scheint dies in besonderem Maße zuzutreffen.

Die nachfolgenden Untersuchungen wollen deshalb zur Klärung der Frage beitragen, in welchem Umfang und in welcher Art und Weise Beziehungen zwischen der Einwirkung exogener Noxen und der Reaktion des Larynxepithels angenommen werden müssen.

Der Niederschlag inhalierter Teilchen folgt auch im Respirationstrakt physikalischen Gesetzen. Je weniger die Trägheitswirkung in den tieferen Atemwegen maßgebend ist (Verlangsamung des Luftstroms durch Vergrößerung des durchströmten *Gesamt*querschnitts), um so mehr steigt aber ihr Einfluß in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit gegenüber anderen Komponenten (Wirbelbildung, Sedimentation, Randeffekt, Brownsche Molekularbewegung) im Bereiche des Kehlkopfes. Hier engt sich die Strombahn merklich ein, die Strömungsgeschwindigkeit nimmt zwangsläufig zu und das Ausschleudern von Beimengungen zur Atemluft wird entsprechend begünstigt. Die Größe der Teilchen (Masse) ist jedoch nicht nur für die jeweilige Eindringtiefe maßgebend, sondern auch gleichzeitig für das Ausmaß der örtlichen Einwirkung auf das Epithel, insbesondere wenn es sich um chemisch wirksame Inhalate handelt.

Es ist aus verschiedenen Gründen zu erwarten, daß das Epithel der Luftwege, insbesondere des Kehlkopfes, im Laufe des menschlichen Lebens trotz der physiologischen Schutzeinrichtungen (Schleimüberzug, Selbstreinigung) mehr oder minder stark von Noxen betroffen wird. Da einerseits die flimmertragende Cylinderepithelzelle des respiratorischen Epithels die höchstmögliche Differenzierung einer Epithelzelle überhaupt darstellt und andererseits die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber Schädigungen mit demGrad ihrer Differenzierung zunimmt, ist es verständlich, daß die Kontinuität des Flimmerepithelüberzuges im Respirationstrakt mit zunehmendem Alter mehr oder weniger gestört wird. Die Ausdehnung der Lücken, die durch das Zugrundegehen der Zellen entstehen, dürften im allgemeinen der Stärke der schädigenden Einflüsse parallel gehen. Bei erhöhtem Verschleiß kann von der morphologisch indifferenten Basalzellage nicht mehr ausreichend Ersatz für die zugrundegegangenen flimmertragenden Oberflächenelemente geliefert werden. An ihre Stelle tritt nun Plattenepithel. Dieser Vorgang ist allgemein unter der Bezeichnung *Metaplasie* bekannt, er darf aber nicht als eine Maßnahme des Körpers zu einer beabsichtigten Verbesserung des Epithelschutzes aufgefaßt werden. Es liegt vielmehr in der Natur des metaplastischen Epithels, auf Grund seines niedrigeren Differenzierungsgrades widerstandsfähiger zu sein.

Vor Beginn unserer histologischen Untersuchungen haben wir uns durch Inhalationsversuche[1] mit Testpulver (am Lebenden) darüber orientiert, ob gewisse Bezirke des Kehlkopfes auf Grund seiner anatomischen Form vom Niederschlag begünstigt würden. Tatsächlich erfolgt er bei *kurzer* Inhalation in den vorderen Larynxanteilen und — aus physikalischen Gründen durchaus verständlich — am stärksten an den

[1] Noch nicht publiziert.

Stimmbändern. Bei *längerer* Inhalationsdauer ist jedoch kein regionaler Unterschied in der Verteilung mehr erkennbar. Im Hinblick auf die folgenden histologischen Untersuchungen des Larynxepithels ist hervorzuheben, daß im menschlichen Leben Inhalationsnoxen praktisch niemals so kurz und einmalig einwirken, wie dies bei unseren Versuchen der Fall gewesen ist. Wenn es zwar theoretisch möglich erscheint, daß Epithelveränderungen nach einer gewissen Einwirkungszeit einer Noxe zuerst im vorderen Larynxanteil auftreten, so dürfte aber beim Menschen der praktische Nachweis kaum gelingen. Entsprechend der Ausbreitung des sichtbaren Niederschlages im Versuch bei längerdauernder Inhalation des Testpulvers werden sich sehr wahrscheinlich die auf Inhalationsnoxen beruhenden Epithelveränderungen im Larynx bis zu jenem Zeitpunkt, an welchem die Untersuchung der Kehlkopfpräparate erst möglich ist (post mortem), ziemlich gleichmäßig über die Schleimhaut ausgedehnt haben. Wir werden daher nicht erwarten können, im vorderen und hinteren Kehlkopfbezirk sehr unterschiedliche pathologische Befunde anzutreffen.

Die Reaktion des Epithels auf Schädigungen

Der Zellreichtum des menschlichen Epithelgewebes ist auf Grund seiner generellen Lebensleistung als schützende Deckschicht besonders groß. Seine Abnützung ist von allen Gewebearten die stärkste. Der damit verbundene ständige Verlust an Zellen erfordert eine dauernde Regeneration. Unter normalen Verhältnissen besteht ein Gleichgewicht zwischen ihr und dem Zellverlust, welches der Organismus stets zu erhalten bestrebt ist. In gewissen Grenzen ist es möglich, die Erhöhung der Abnutzungsquote unter Wahrung des histologischen Epithelcharakters durchaus auszugleichen. Die physiologische Regeneration geht bekanntlich von der morphologisch indifferenten Basalzellage aus. Die Zellen dieser von FISCHER-WASELS als „Cambiumzone" genannten Schicht entwickeln sich unter normalen Bedingungen immer wieder zu ausdifferenzierten ortsständigen Oberflächenzellen. Im Respirationstrakt werden sie z. B. durch die Flimmerepithelzellen verkörpert.

Bei der Untersuchung des Respirationstraktepithels älterer Individuen trifft man öfters auf Stellen, an welchen das charakteristische Flimmerepithel fehlt und statt dessen ortsfremdes Plattenepithel vorhanden ist. Dieser Befund kann wohl mit einiger Berechtigung so gedeutet werden, daß in diesem Bezirk infolge starker Abnutzung die Regenerationskraft des ortsständigen Epithels nicht mehr in der Lage gewesen war, den entstandenen Verlust entsprechend zu ersetzen. Allgemein verbreitet ist die Ansicht, daß der Metaplasie eine chronische Schädigung zugrunde liegen müsse. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß metaplastische Epithelformationen in Bronchiektasien, chronischen

Pneumonien u. a. mehrfach eingehend untersucht und publiziert worden sind und daher bei der Diskussion der Gründe einer Metaplasie die Vielzahl uncharakteristischer mechanisch-entzündlicher Schädigungen mit dem Wort „chronisch" verbunden wurde. Otto und Wagner haben jetzt mit besonderer Betonung darauf hingewiesen, daß dies — zwar sachlich richtig — das Risiko einer Fehlbeurteilung beinhaltet. Die beiden Autoren haben im Tierversuch experimentell nachgewiesen, daß im Bronchialepithel auch nach einer akuten Epithelschädigung aus den Basalzellen ohne jeden Übergang ein metaplastisches Plattenepithel gebildet wird. Aus diesem Grunde kann die Deutung der Metaplasie als ein Anpassungsvorgang (Linzbach) nicht aufrecht erhalten werden. Fischer-Wasels vertritt die Ansicht von der unbedingten Zellspezifität und stellt auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Überlegungen entschieden die Möglichkeit in Abrede, daß ausdifferenzierte Zellen zur Rück- oder Umdifferenzierung befähigt seien. Dies gilt vor allem für die Flimmerzelle, die mit Wahrscheinlichkeit den höchsten Differenzierungsgrad einer Epithelzelle darstellt. Möglicherweise erklärt sich gerade dadurch die relativ häufige Metaplasie im Bereich des Atemtraktes. Da sich nun ausdifferenzierte Zellen nicht umwandeln können, so ist ihre Vernichtung eine Vorbedingung der folgenden metaplastischen Regeneration. Kahlau führt aus, daß das Bronchialepithel eine natürliche Neigung besitze, sich viel eher in Form eines mehrschichtigen Plattenepithels als eines ortsständigen Cylinderepithels zu regenerieren. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommen Otto und Wagner zu dem Schluß, daß die Art der Regeneration des Bronchialepithels weitestgehend eine Frage der Verschleißgröße der ausdifferenzierten Oberflächenschicht sei; die Differenzierungshöhe der flimmernden Cylinderepithelien gestatte offenbar bei plötzlicher Erhöhung der physiologischen Abnutzungsquote eine Anpassung der Regenerationsquote mit Regeneration voll ausdifferenzierter Elemente nur in sehr engen Grenzen. Sie erscheinen offenbar um so enger, je höher ein Epithel differenziert ist. Es liegt mehr in der Natur des metaplastischen Regenerates, gleichzeitig eine größere Widerstandskraft und geringere Vulnerabilität zu besitzen, als daß dieses Produkt der Regeneration Ausdruck eines gezielten adaptiven Vorganges ist. Demgegenüber ist es von zweitrangiger Bedeutung, ob ein schädigender Reiz akut oder chronisch einwirkt; wesentlich ist seine Intensität, die groß genug sein muß, um zu der Zerstörung der Oberflächenzelle in einem Ausmaß zu führen, welches die physiologische Regenerationsfähigkeit des ortsständigen Gewebes übersteigt.

Histopathologische Untersuchungen über den Aufbau der Larynxschleimhaut in verschiedenen Lebensaltern liegen von Ghigi-Affino, Kofler, Pautov und Ricci vor. Ricci unterscheidet bei 42 Kehlköpfen vom 6.—9. Dezennium die reinen Altersveränderungen, wie Atrophie der Schleimhaut in allen ihren Elementen,

Atrophie der Muskeln nebst bindegewebiger und fettiger Degeneration, Verkalkung des hyalinen Knorpels und Abbau des elastischen Knorpels von anderen, häufig zu beobachtenden Veränderungen der Schleimhaut, welche er chronisch entzündlichen oder mechanischen Einflüssen zuschreibt. Hierunter versteht er die Metaplasie des Epithels, Epithelzapfenbildung, Verhornungen (Leukoplakie) und Epitheldefekte. GHIGI-APPINO kommen auf Grund von Untersuchungen zahlreicher (Zahl nicht genannt) Kehlköpfe aller Altersstufen zu dem Schluß, daß das Epithel von der Geburt bis zur Reife progressive, von da ab aber regressive Veränderungen durchmache. Zunächst nehme das Plattenepithel an Dicke zu, ebenso würden Papillen auftreten. Mit zunehmendem Alter werde das Epithel dünner und die Papillen kleiner. Im gleichen Verlauf würden am Flimmerepithel Metaplasien in Plattenepithel nebst Verschwinden von Becherzellen erkennbar. KOFLER äußert die Ansicht, daß sich am Stimmlippenepithel normalerweise Papillen vorfinden und sich beim alternden Kehlkopf immer mehr zurückbilden, bis sie schließlich nur noch rudimentär vorhanden sind. Der Autor stützt sich allerdings dabei nur auf 3 Fälle, einer 73jährigen Frau und zweier Männer von 72 und 76 Jahren. PAUTOV findet bei der Untersuchung von 51 Kehlköpfen (vom Kindesalter bis zum 80. Lebensjahr), daß das Plattenepithel der Stimmbänder mit zunehmendem Alter dicker wird und gleichzeitig etwa ab dem 3. Jahrzehnt Papillen auftreten, welche in späteren Lebensjahren ständig an Größe zunehmen. Das Flimmerepithel der Taschenfalten wandelt sich nach seiner Beobachtung allmählich in Plattenepithel um; bei allen 5 Fällen des 9. Dezenniums war durchwegs am Taschenband ein mehrschichtiges mächtiges Plattenepithel nachweisbar.

Bei einem Vergleich dieser histologischen Befunde fällt auf, daß sie nicht völlig übereinstimmen und die Epithelveränderungen beispielsweise nicht für ein bestimmtes Dezennium charakteristisch sind. Auch innerhalb der einzelnen Untersuchungsserie treten deutliche Differenzen auf. So finden sich in der 6. Gruppe PLAUTOVS (55—70 Jahre) neben 5 Fällen mit dem zu erwartenden Befund eines mehrschichtigen mächtigen Plattenepithels mit großen Papillen am Stimmband 2 Fälle, die hier ein dünnes, papillenfreies Plattenepithel aufweisen und bei welchen sogar das Cylinderepithel im allgemeinen noch erhalten ist.

Die Umwandlung des ortsständigen Cylinderepithels in Plattenepithel wird meist als nicht altersbedingt angesehen. *Bei der kausalen Betrachtung der Vorgänge am Larynxepithel interessiert vor allem die Frage, ob die Unterschiede in den Epithelbefunden vorwiegend konstitutionell erklärbar sind oder ob ihnen eine einheitliche, im wesentlichen von der Konstitution der Individuen unabhängige Reaktionsweise des Epithels auf äußere schädigende Einflüsse zugrunde liegt.* Die Beantwortung dieser Frage gestaltet sich beim Menschen erheblich schwieriger als im Tierexperiment. Hier kann man die Inhalationsnoxe willkürlich bestimmen, ihre Einwirkung abstufen und im gegebenen Fall den kausalen Zusammenhang hinsichtlich der Reaktion des Epithels ziemlich sicher festlegen. Eine solche Aussagemöglichkeit läßt sich beim Menschen jedoch nur erreichen, wenn in umgekehrter Richtung vorgegangen wird. Nicht eine bekannte Inhalationsnoxe bildet den Ausgangspunkt, sondern ein pathologischer Befund. Seinen Entstehungsursachen kommt man aber erst näher, wenn retrograd die individuelle Inhalationsbelastung an einem größeren Material untersucht wird und ein Vergleich der histologischen Befunde unter diesem Gesichtspunkt erfolgt.

Eigene histologische Untersuchungen

Bei den bisherigen Arbeiten hat es sich überwiegend um rein histopathologische Studien gehandelt. Grundsätzlich wurden altersbedingte von nicht altersbedingten Veränderungen unterschieden. Auf das Lebensmilieu der Verstorbenen ist nicht näher eingegangen worden. Wir glauben aber, daß bei der Deutung der Befunde dessen Berücksichtigung von nicht geringem Wert sein wird, wenn man den eigentlichen Ursachen der oft nicht unerheblichen histologischen Unterschiede näherkommen will, wie sie sich z. B. auch bei PAUTOV innerhalb der einzelnen Alters-

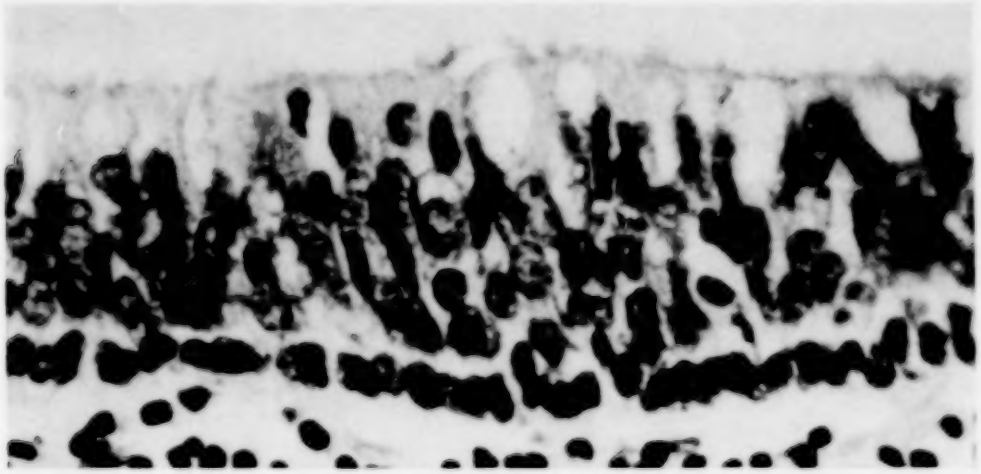


Abb. 1. Cylinderepithel (Fall Nr. 44, Sinus Morgagni)

gruppen vorfinden. Deshalb haben wir uns die Aufgabe gestellt, nachzuprüfen, ob sich mit überwiegender Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen den Lebensumständen Verstorbener und den nicht altersbedingten histologischen Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut erkennen läßt.

Wir haben Kehlköpfe aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen (Direktor: Professor Dr. E. MÜLLER)[1] histologisch untersucht und gleichzeitig — soweit es retrograd möglich war — die Anamnesen der Verstorbenen unter besonderer Berücksichtigung von Inhalationsnoxen ergänzt.

Bei unseren pathohistologischen Untersuchungen richtete sich das Augenmerk ausschließlich auf das Epithel bzw. dessen Veränderungen. *Der Zweck der Arbeit liegt weniger in der histologischen Diagnostik, sondern vielmehr in einer sinnvollen ätiologischen Deutung.* Es soll festgestellt werden, inwieweit das Cylinderepithel des Kehlkopfes (Abb. 1) in seiner normalen Ausdehnung beeinträchtigt ist und sich an seine Stelle ausdifferenziertes Plattenepithel (Abb. 2) gesetzt hat. Ein dritter Zelltyp,

[1] Für die freundliche Unterstützung und Hilfe bei unserer Arbeit sind wir Herrn Prof. Dr. MÜLLER zu besonderem Dank verpflichtet.

der auch im Respirationstrakt anzutreffen und welcher zwischen Cylinder- und Plattenepithel einzureihen ist, wird durch das sogenannte metaplastische Epithel verkörpert, welches meist dem Typ des Übergangsepithels entspricht (Abb. 3). Die Entstehung desselben kann vielseitig und daher seine Deutung sehr schwierig sein. So haben wir zur Beant-

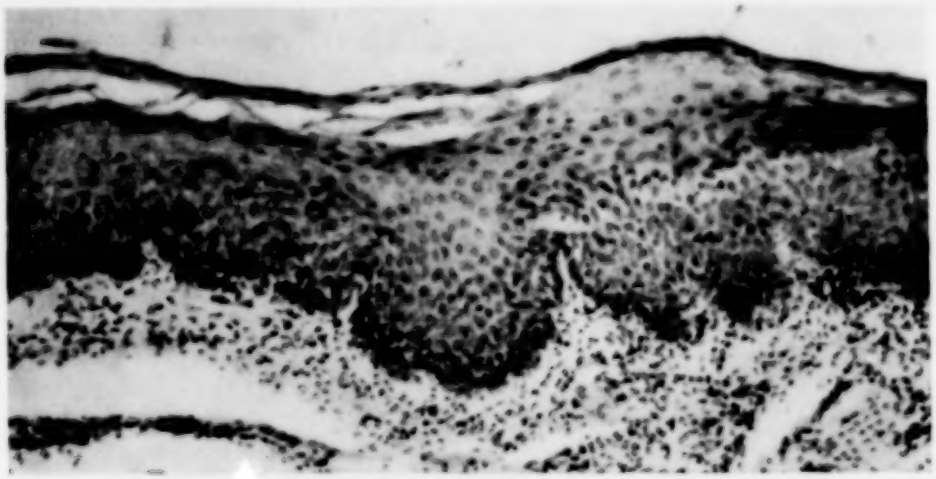


Abb. 2. Plattenepithel (Fall Nr. 28, Taschenband)

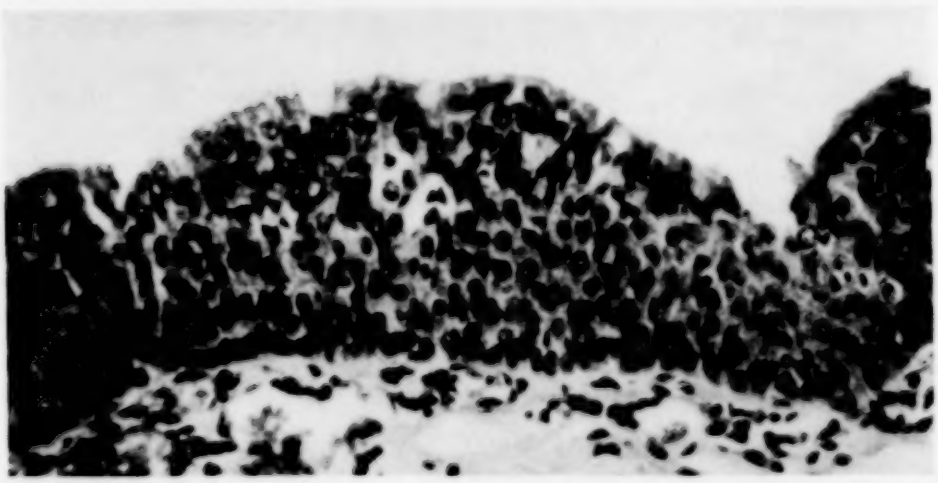


Abb. 3. Metaplastisches Epithel vom Typ des Übergangsepithels (Fall Nr. 30, Taschenband)

wortung der Frage nach dem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Inhalationsnoxen und Epithelveränderungen im Larynx nicht ein wandelbares Zwischenglied zweier Epithelarten als Grundlage gewählt, sondern einen einheitlichen Zelltyp, nämlich das ausdifferenzierte Plattenepithel mit *ortsfremder* Lokalisation. Ortsständiges, also primär vorhandenes Plattenepithel befindet sich regelmäßig nur an den Stimmbändern. Das für den Respirationstrakt typische Cylinderepithel trifft man also in diesem umschriebenen Bezirk niemals an. Es besteht daher am Stimmband keine Möglichkeit, auf Grund der Änderung des Epithel-

charakters auf die Einwirkung inhalierter Noxen zu schließen, obwohl es eigentlich relativ gut geeignet wäre. Seine Oberfläche steht nämlich senkrecht zur Strömungsrichtung, bietet also gegenüber anderen Bezirken der endolaryngealen Oberfläche optimale Niederschlagsbedingungen. Ein anderer typischer histologischer Stimmbandbefund, die sogenannten Papillen (Abb. 4), ist zwar meist ziemlich unterschiedlich ausgeprägt, er darf aber trotzdem nicht als möglicher Ausdruck mehr oder weniger starker Inhalationsbelastung angesehen werden, denn ihm liegen rein funktionelle, mechanische Ursachen zugrunde.

Abb. 4. Stimmband eines 43jährigen Mannes. — Der wellenförmige Verlauf der Lamina propria entspricht den frontal geschnittenen Stimmbandleisten

Wenn in histologischen Kehlkopfbefunden von Papillen gesprochen wird, so muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß es bis auf die Gegend des Processus vocalis am Stimmband Papillen im eigentlichen Sinne des Wortes nicht gibt. Bereits 1888 hat FRÄNKEL als erster darauf hingewiesen. Seine Erkenntnis wurde später von BENDA und anderen Autoren bestätigt. Die nur auf einem Frontalschnitt des Kehlkopfes als papillenähnlich imponierende Formation der unteren Grenze des Stimmbandepithels rührt nicht von einer angeschnittenen kegelförmigen Papille her wie z. B. an der Cutis, sondern von fast über die ganze Länge des Stimmbandes sagittal hinziehenden, leistenartigen Erhebungen der Lamina propria (Abb. 4). Während FRÄNKEL diese Besonderheit durch Aneinanderreihen von Serienschnitten gefunden hat, wies BENDA an Macerationspräparaten des Stimmbandes die tatsächliche Existenz dieser Leisten nach. Aus diesem Grunde erscheinen die „Papillen" des Stimmbandes nicht auf Horizontalschnitten. Die Ausbildung der Leisten wird als eine funktionelle Anpassung der Struktur des Stimmbandes an seine mechanische Beanspruchung angesehen, gewissermaßen um einer zu starken Verschiebung des Epithels auf der Unterlage vorzubeugen. BENDA vergleicht die Leistenbildung am Stimmband mit den Leisten des Nagelbetts. Er sieht in dem Übergang der Cutispapillen in Leisten eine Anpassung an erhöhte mechanische Beanspruchung, in diesem Falle gegen seitliche Verschiebungen. Tatsächlich unterliegt das Stimmband einer ähnlichen physikalischen Belastung. Erst heute kann sie mit Hilfe des Stroboskops sichtbar gemacht werden. Bei der Phonation entsteht an der medialen Stimmbandfläche die sogenannte Randkantenverschiebung, bei welcher eine fortlaufende Welle über jene von unten nach oben

hinwegzieht (SCHÖNHÄRL). Die Richtung der dabei auftretenden Kräfte steht senkrecht zu dem Leistenverlauf. Dadurch wird verständlich, warum er gewöhnlich am freien Rand der Stimmbänder auch am stärksten ausgeprägt ist. Diese Tatsache läßt die eigentliche Funktion dieser Leisten („Papillen") sehr klar hervortreten. Die Schleimhaut soll in ihrer Lage auf der Submucosa stabilisiert werden und dabei doch noch einen gewissen Grad an Beweglichkeit beibehalten. Offenbar stellen die Leisten eine besondere Modifikation papillärer Schleimhauterhebungen dar, denn der Übergang in wirkliche Papillen ist im Bereich des Processus vocalis erkennbar (BENDA). — Bei der Wiedergabe unserer histologischen Kehlkopfbefunde sprechen wir nur deshalb weiterhin von Papillen, weil dieser Ausdruck — wenn auch sachlich nicht ganz richtig — schon seit langem allgemein gebräuchlich ist.

Unsere Untersuchung gliedert sich in 2 Abschnitte. Der erste umfaßt 50 Präparate aus dem Sektionsgut (Nr. 1—50), der zweite (Nr. 51—70) 20 Präparate, die an unserer Klinik operativ gewonnen wurden. Es handelte sich hierbei um Carcinom-Patienten, bei denen die Laryngektomie notwendig war. Den Ausschlag für die Wahl gerade dieser Kehlköpfe gab *nicht* der Umstand der Erkrankung an einer malignen Geschwulst, sondern vielmehr die bei diesen Patienten genau bekannte Anamnese hinsichtlich der Inhalationsnoxen. Wir führen bei den Kehlkopfcarcinom-Patienten unserer Klinik aus anderen Gründen seit mehreren Jahren genaue Erhebungen über ihre Lebensweise und die von ihnen während ihres bisherigen Lebens ausgeübten Berufe durch. Die Angaben hierüber können insofern als besonders verläßlich und verwertbar gelten, weil sie vom Patienten direkt erhalten werden und nicht wie bei der ersten Gruppe post mortem durch die Angehörigen. Keines der zur Untersuchung herangezogenen Operationspräparate war vor der Laryngektomie mit Röntgenstrahlen behandelt worden.

Die altersmäßige Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials der ersten Gruppe geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle. *Aufgliederung der 50 Verstorbenen nach Lebensjahrzehnt und Geschlecht*

Geschlecht	Lebensjahrzehnt										
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
♂	1	0	1	1	3	7	8	1	1	0	23
♀	0	1	1	0	3	8	1	9	4	0	27
	1	1	2	1	6	15	9	10	5	0	50

Zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden in jedem Fall Alter, Geschlecht, Erkrankung, Beruf, die individuelle Inhalationsbelastung und schließlich die jeweilige Ausdehnung des ortsfremden Plattenepithels im Larynx[1] tabellarisch zusammengefaßt. Dadurch war eine vergleichende Betrachtung unter verschiedenen Gesichtspunkten gut möglich[2].

[1] Für die Anfertigung der histologischen Schnitte danke ich Frl. HAUPTMANN verbindlichst.

[2] Unterlagen können beim Verfasser eingesehen werden.

Besprechung der Ergebnisse

Kriterium der Beurteilung

Die Kenntnis der normalen Verteilung der Epithelarten innerhalb des menschlichen Kehlkopfes bildet die Voraussetzung für die Beurteilung, ob die jeweils angetroffenen histologischen Befunde mit überwiegender Wahrscheinlichkeit als pathologisch zu werten sind oder nicht. Wir können uns hierbei auf die Ergebnisse sehr eingehender histologischer Untersuchungen von namhaften Autoren stützen. Im großen und ganzen gilt, daß mit Ausnahme der Stimmbänder und meist auch der Epiglottis die Oberfläche des Kehlkopfinneren von cylindrischem Epithel gebildet wird (Schumacher), das sich distal weiter in die tieferen Luftwege fortsetzt und proximal am oberen Rande des Larynx in das Plattenepithel des Hypopharynx übergeht. Meist reicht dieses an der aryepiglottischen Falte geringgradig und in wechselnder Häufigkeit in das Lumen hinein (Rheiner). Auch an anderen Epithelgrenzgebieten sind Schwankungen in der Ausbreitung des Zelltyps durchaus geläufig. Aber die jeweilige Verschiebung dürfte doch nur innerhalb eines gewissen umschriebenen Grenzbezirkes als noch normal zu bezeichnen sein. Wenn aber das gesamte Taschenband von Plattenepithel überzogen wird, so kann dieser Umstand unseres Erachtens nicht mehr als eine einfache Variante in der konkurrierenden Grenzverschiebung zwischen Cylinder- und Plattenepithel angesehen werden. Bemerkenswert ist wohl noch, daß die Verschiebung stets auf Kosten des Cylinderepithels vor sich geht und nicht in umgekehrter Richtung.

Die Veränderungen am Stimmbandepithel sind sehr viel weniger augenfällig, vor allem wandelt sich hier nicht der Epithelcharakter, sondern allenfalls die Schichtdicke und das Relief der Lamina propria. Wenn wir nach einem greifbaren Merkmal suchen, das als Ausdruck der schädigenden Wirkung einer Inhalationsnoxe angesehen werden kann, so erscheint die Dicke des Stimmbandepithels hierfür nicht ausreichend zuverlässig. Das gleiche gilt auch für die Stimmbandpapillen, welche gewöhnlich auch bereits bei kleinen Kindern angetroffen werden können. Coyne machte diese Feststellung bei einer größeren Untersuchungsreihe an Kehlköpfen 2—3jähriger Kinder. Auch Pautov fand bei Kleinkindern Stimmbandpapillen, allerdings nicht regelmäßig. Benda vermißte sie bei Neugeborenen. Die Lokalisation der Papillen, vorwiegend in demjenigen Bezirk, in welchem die Stimmbänder bei der Phonation aufeinanderprallen, läßt ihre Entstehung infolge mechanischer Belastung als durchaus glaubhaft erscheinen. Bei allen unseren Präparaten fand sich ihre stärkste Ausprägung übereinstimmend an der medialen, dem Lumen zugewandten Stimmbandfläche, dem sogenannten freien Stimmlippenrand. In sehr vielen Fällen haben wir eine völlige

Seitengleichheit der Befunde vermißt. Die Stimmbandpapillen verdanken — wie wir bereits angeführt haben — ihre Existenz fast ausschließlich den bei der Phonation am Stimmbandepithel wirksamen mechanischen Kräften. Daraus erklärt sich zwanglos, daß bei Neugeborenen gewöhnlich noch keine Papillen angetroffen werden. Andererseits scheint die Behauptung von Ghigi-Appino und Kofler zu Recht zu bestehen, daß sich die Stimmbandpapillen im höheren Alter allmählich abflachen bzw. ganz verschwinden. Im allgemeinen nämlich pflegt die phonatorische Kraft im Greisenalter abzunehmen und damit folglich auch die mechanische Beanspruchung der Stimmbänder. Die Beobachtung Pautovs ist gegensätzlich, da er mit steigendem Alter eine stetige Größenzunahme der Papillen beschreibt. Seine histologischen Befunde dürfen nicht bezweifelt werden, aber wir können uns auf Grund eigener Urteilsbildung nicht der Deutung anschließen, daß die quantitative Ausprägung der Stimmbandpapillen mit dem Lebensalter in direkter Beziehung stehe.

Bei den pathologischen Veränderungen am Stimmband haben offenbar Inhalationsnoxen nur eine untergeordnete Bedeutung. Würde das Gegenteil der Fall sein, so dürften z. B. die Stimmbandpapillen im Kindesalter nicht schon ziemlich regelmäßig anzutreffen sein. Aus diesem Grunde wollen wir jenen Befund bewußt nicht mit in unsere Betrachtungen einbeziehen, wenn wir nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Inhalationsnoxen und histologisch faßbaren Schleimhautveränderungen im Kehlkopf suchen.

Unter diesem Gesichtspunkt liegen die Verhältnisse am Taschenband sehr viel günstiger, da es praktisch keiner tiefgreifenden mechanischen Belastung unterliegt. Bei der Phonation kommt es zu keiner gegenseitigen Berührung, wenn man von der *vorübergehenden* funktionellen Störung bei der sogenannten Taschenbandsprache absieht. Ebenfalls findet in der Regel kein Kontakt zwischen Stimm- und Taschenband statt. Diese Möglichkeit besteht lediglich noch bei hypo- sowie hyperkinetischen Zuständen und dann auch nur in dem untersten, der oberen Stimmbandfläche gegenüberliegenden und der Sicht entzogenen Anteil des Taschenbandes. Auf diese Weise ließe sich zum Teil die zu beobachtende Gegenwart eines schmalen, nur auf jenen Bezirk beschränkten Plattenepithelstreifens erklären, der auch bei den bereits genannten Autoren Erwähnung gefunden hat. Epithelveränderungen im Kehlkopf scheinen nur dann mit überwiegender Wahrscheinlichkeit die Folge von Inhalationsnoxen zu sein, wenn sie an der dem Lumen zugewandten Fläche des Taschenbandes oder darüber hinaus noch an den subglottischen Schleimhautbezirken angetroffen werden.

Wir wissen, daß sich Cylinderepithel durch äußere Einflüsse niemals in Plattenepithel *um*differenziert. Wenn Schädigungen eintreten, welche

die Zerstörung des Flimmerepithels zur Folge haben, so wird der Defekt zunächst durch ein metaplastisches Epithel ersetzt (akutes Regenerat). Es muß jedoch, sofern die Noxe nicht mehr weiterwirkt, wieder dem neu aus den Basalzellen entstehenden Flimmerepithel weichen. Setzt sich aber die Schädigung über einen längeren Zeitraum hin fort, so kann sich dieser Vorgang niemals vollenden. Er wird immer vorzeitig unterbrochen, bis sich schließlich die Fähigkeit der Basalzellschicht, ein funktionell vollwertiges Regenerat hervorzubringen, erschöpft und sich ihre Differenzierungsrichtung auf die Hervorbringung eines Plattenepithels ausrichtet. Bei der Beurteilung histologischer Veränderungen an der Larynxschleimhaut ist zu berücksichtigen, daß ein metaplastisches Regenerat durchaus die Folge einer akuten Schädigung darstellen kann, wie sie im Rahmen der Erkrankung ante finem doch sehr wahrscheinlich ist.

Wenn wir daher versuchen, eine Beziehung zwischen den histologischen Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut und der Einwirkung allgemeiner, im alltäglichen und beruflichen Leben vorkommenden Inhalationsnoxen aufzufinden, so kann hierfür als Kriterium nur das *ausdifferenzierte* Plattenepithel verwendet werden, welches in *ortsfremder* Lokalisation angetroffen wird. Erst in diesem Zusammenhang kann es mit ausreichender Wahrscheinlichkeit als morphologischer Ausdruck der Einwirkung exogener Noxen gewertet werden. Da aber die Inhalationsnoxen, welchen der Mensch im allgemeinen ausgesetzt ist, in der Regel nur eine geringe Intensität besitzen, kann aus dem Wandel des Epithelcharakters geschlossen werden, daß sie innerhalb eines längeren, sich meist über Jahre hin erstreckenden Zeitraumes eingeatmet worden sein müssen. Ohne diese Voraussetzung wäre eine bleibende Veränderung am Larynxepithel in Gestalt des ortsfremden ausdifferenzierten Plattenepithels kaum denkbar.

Die kausale Bedeutung der Inhalationsnoxe

Grundsätzlich können auf die Schleimhaut des Respirationstraktes sämtliche in der Luft vorhandenen Schwebestoffe einwirken. Ihre Verteilung im menschlichen Lebensraum ist aber sehr unterschiedlich, ebenso ihre jeweilige Konzentration. Alle Teilchen, deren Sinkgeschwindigkeit kleiner ist als die mittlere Vertikalgeschwindigkeit der Luft, schweben in aerosolartiger Verteilung. Die Grenze der Schwebefähigkeit liegt in ruhiger Luft bei einem Teilchendurchmesser von 56 μ, kugelförmige Gestalt und Dichte 1 vorausgesetzt (Niemann). Sie verschiebt sich jedoch bei stärkerer Luftbewegung oft beträchtlich nach oben. Es gibt in der Natur jedoch nicht nur unbelebte, schwebende, organische und anorganische Stäube oder Nebel, sondern auch kleinste Lebewesen, das sogenannte Aeroplankton.

Von der Art der inhalierten Stoffe hängt es ab, ob sie auf die Schleimhaut rein physikalisch, rein chemisch oder kombiniert einwirken. Im ersten Fall wird zusätzlich die Oberflächengestaltung eine Rolle spielen. Scharfkantige und gezackte Teilchen werden das Epithel sicher stärker beeinträchtigen als abgerundete. Bei der Inhalation von chemisch aktiven Nebeln kommt es weniger auf die Menge der Teilchen an, sondern vielmehr auf die Summe ihrer Volumina (Dirnagl). Die Wirksamkeit geht nicht der Tröpfchenzahl parallel. Ausschlaggebend ist die Teilchenmasse, die sich proportional der *3. Potenz* des Durchmessers verhält (Anacker). So verfügt zum Beispiel ein Teilchen von 10 μ Durchmesser über ebensoviel Wirkstoff wie 1000 Teilchen von 1 μ Durchmesser!

Im alltäglichen Leben ist die Einatmung von schädlichen Schwebestoffen relativ gering, meist auch sehr uneinheitlich und zeitlich begrenzt. Ein grundsätzlich anderes Verhalten darf aber bei Angehörigen bestimmter Berufsgruppen angenommen werden, die ihre Arbeit zwangsläufig in mehr oder weniger stark verunreinigter Luft verrichten müssen. Nun ist der Berufstätige gewöhnlich aus sozialen Gründen an die einmal gewählte Berufsart zeitlebens gebunden. Das bringt gleichzeitig mit sich, daß die professionelle Inhalationsnoxe über Jahre und Jahrzehnte hin ziemlich regelmäßig einwirken kann. Aus diesem Grunde ist man geneigt, nur sie für Epithelveränderungen des Larynx, die exogener Natur sind, ätiologisch in Betracht zu ziehen, weil andere Noxen im allgemeinen in Konzentration und Dauer wahrscheinlich keine Einwirkungsmöglichkeit gleichen Umfanges erreichen. Zur Vermeidung einer Fehlbeurteilung ist aber zu überlegen, ob nicht doch noch eine andere Inhalationsnoxe existiert, welche ähnliche Bedingungen erfüllt und die deshalb bei der Deutung der histologischen Befunde nicht vernachlässigt werden darf. Dies scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen tatsächlich auf den *Tabakrauch* zuzutreffen. Wir mußten beim Vergleich unserer histologischen Befunde mit der jeweiligen Vorgeschichte die Feststellung machen, daß der Tabakrauch für die Entstehung der gefundenen Epithelveränderungen im Larynx keineswegs belanglos ist, sondern vielmehr innerhalb unseres Untersuchungsmaterials offenbar eine Hauptrolle spielt. Infolge der besonderen Resorptionsverhältnisse des im sauer reagierenden Zigarettenrauch enthaltenen Nicotins kommt der erwünschte Genuß erst dann zustande, wenn der Zigarettenrauch in die tieferen Abschnitte des Respirationstraktes inhaliert wird. Der Tabakrauch besteht bekanntlich aus kleinsten Tröpfchen, deren Größenverteilung etwa derjenigen eines Apparataerosols entspricht. Die Hauptmasse bilden zwar die Teilchen von 1 μ, die ihre Absetzung erst in den Alveolen erfahren, der mengenmäßig geringere Gehalt an größeren Teilchen, die sich weiter oben niederschlagen, bedeutet aber keineswegs — wie wir bereits erwähnt haben — eine geringere Wirksamkeit in diesem

Bereich. Der zellschädigende Bestandteil des Tabakrauches ist bekanntlich der Teer.

In diesem Zusammenhang verdienen einige klinische Beobachtungen erwähnt zu werden. Zum Beispiel hat WALLNER bei chronischer, unspezifischer Laryngitis, bei polypöser Degeneration der Stimmbänder sowie bei Keratose, Hyperkeratose und Leukoplakie ätiologische Untersuchungen angestellt. Er war zu dem Ergebnis gekommen, daß sich diese Veränderungen vorwiegend bei Rauchern vorfanden. Zum Beispiel waren alle 143 Patienten mit polypöser Degeneration der Stimmbänder starke Raucher. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß diese Krankheitserscheinungen verschwanden, nachdem sich diese Patienten des Rauchens enthielten. Kürzlich haben FASSKE, HAHN, MORGENROTH und THEMANN im Mitteilungsdienst der G.B.K.[1] von Leukoplakien der Wangenschleimhaut berichtet, für welche der Tabakrauch zweifelsfrei verantwortlich zu machen war. An der Gaumenschleimhaut kommen ebenfalls tabakbedingte Leukokeratosen vor (TAPPEINER).

Wenn nun der Tabakrauch bereits makroskopisch sichtbare Veränderungen an der Schleimhaut hervorzurufen imstande ist, so dürfte dieser Zusammenhang erst recht auch bei solchen gegeben sein, die nur mikroskopisch erfaßt werden können.

Zweifellos entsteht im Respirationstrakt auch ohne Beteiligung von Inhalationsnoxen ein Plattenepithelregenerat (z. B. bei Grippe), welches aber gewöhnlich nicht das Bild eines ausdifferenzierten Plattenepithels bietet. In der Regel wird es wieder von ortsständigem Cylinderepithel ersetzt, weil die Erkrankung nur eine vorübergehende Schädigung darstellt. Der Einwand, die Kehlköpfe aus dem Sektionsgut entstammten Individuen, die vor ihrem Tode mehr oder weniger schwer krank waren, sodaß die Epithelveränderungen im Larynx auch von der Erkrankung vor dem Tode herrühren könnten, ist berechtigt. Gegen diesen möglichen Zusammenhang spricht aber das diesbezüglich sehr unterschiedliche histologische Bild bei den untersuchten 50 Fällen. Doch beweist der ziemlich einheitliche Befund von Plattenepithel am Taschenband bei unseren operierten Carcinom-Kehlköpfen, daß eine schwere, das körperliche Allgemeinbefinden stark beeinträchtigende Krankheit nicht generell als Erklärung für die Umwandlung von Cylinder- in Plattenepithel am Taschenband herangezogen werden kann.

Man ist leicht geneigt, das ortsfremde Auftreten von Plattenepithel als einfache altersbedingte Abnützungserscheinung anzusehen, weil gerade das flimmernde Cylinderepithel des Respirationstraktes erwiesenermaßen das höchstdifferenzierte Epithel überhaupt ist und daher auch eine größere Anfälligkeit gegen Schädigungen aufweist als solches niedrigeren

[1] G.B.K. = Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in Nordrhein-Westfalen.

Differenzierungsgrades. Wenn dem tatsächlich so wäre, müßte die Ausdehnung des Plattenepithels um so umfangreicher sein, je älter das betreffende Individuum ist. Ein derartiges Verhalten konnten wir aber nicht feststellen. Ebenso scheint die jeweilige konstitutionelle Veranlagung keine entscheidende Rolle zu spielen. Sie kann bei allen untersuchten Fällen sicher als verschiedenartig vorausgesetzt werden. Trotzdem fanden sich annähernd gleiche pathologische Befunde gerade bei denjenigen Individuen, bei welchen eine ziemlich gleichgeartete Belastung durch Inhalationsnoxen angetroffen wurde. Weiterhin ergab sich kein Anhalt für eine signifikante geschlechtsunterschiedliche Reaktionsweise des Epithels. Wenn bei Frauen im allgemeinen nicht so häufig und auch so umfangreich Plattenepithel am Taschenband gesehen werden konnte, so liegt — wie sich aus unseren Untersuchungen ergibt — der Grund hierfür hauptsächlich darin, daß sie durchschnittlich eine geringere Inhalationsbelastung aufweisen als die Männer. Wenn man annehmen wollte, daß Männer unter gleichen Umständen eher mit der Ausbildung von Plattenepithel reagieren, so hätten wir dies bei Fall Nr. 46, einem landwirtschaftlichen Dienstknecht, der 67 Jahre lang beim Bauern tätig war und nachweislich nie geraucht hat, beobachten müssen. Der histologische Befund dieses Kehlkopfes ließ indessen ähnliche mikroskopische Bilder erkennen, wie wir sie bei Landwirtschefrauen gesehen haben.

Für die maßgebliche Beteiligung von Inhalationsnoxen an dem Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx spricht unseres Erachtens die fast ausschließliche Lokalisation oberhalb der Stimmbänder, also im Kehlkopfeingang. Der Frontalschnitt durch den Kehlkopf zeigt, daß das Taschenband nicht nur wegen seiner vorgeschobenen Position, sondern auch wegen seiner geneigten Fläche den unter bestimmten Voraussetzungen der Atemluft beigemengten Partikeln eine gute Niederschlagsmöglichkeit bietet. Der Sinus Morgagni liegt sehr geschützt. Relativ geschützt liegt außerdem die subglottische Region, die gleichsam durch die Stimmbänder abgeschirmt ist und gerade einen dem Taschenband entgegengesetzten Neigungswinkel ihrer Oberfläche aufweist.

Wir haben auch in allen Fällen von Epithelveränderungen diese übereinstimmend allein oder zumindest hauptsächlich am Taschenband gefunden. Umgekehrt kam es nie vor, daß subglottisch oder im Sinus Plattenepithel vorhanden gewesen war und am Taschenband fehlte. Ferner hat sich ergeben, daß diese Veränderungen sich offensichtlich von oben nach unten hin ausbreiten, und auch der Schwere der Inhalationsnoxe annähernd parallel gehen (Fall Nr. 62). Das Auftreten von Plattenepithel im subglottischen Raum war überhaupt sehr selten zu beobachten. Diese auffällige Ortsverteilung dürfte niemals in dieser Art so regelmäßig zu beobachten sein, würden andere Umstände eine den

Inhalationsnoxen übergeordnete Rolle spielen. Es ist bemerkenswert, daß auch bei früheren Untersuchungen immer wieder die große Schwankung des Verhältnisses beider Epithelarten oberhalb der Stimmbänder aufgefallen war (ZILLIACUS), während dieses unterhalb der Glottis ziemlich konstant blieb. Daraus muß unseres Erachtens geschlossen werden, daß hieran exogene Faktoren maßgeblich beteiligt sind, denn wie sollte sich ein derartiges regelmäßiges Verhalten des Epithels anders erklären lassen. Früher wurde die Ausbreitung des Plattenepithels in der Regel entweder als physiologischer Altersprozeß oder als Folge nicht näher definierter pathologischer Vorgänge gedeutet (KANTHACK, DRASCH u. a.).

Bei der Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse hat sich unsere Vermutung einer exogenen Ätiologie ortsfremden Plattenepithels bestätigt, wenn auch in etwas anderer Weise als wir dies erwartet hatten. Wir trafen beim Vergleich der histologischen Befunde mit der jeweiligen Inhalationsbelastung wiederholt auf eine offenbar gleichartige Reaktion des Epithels, die nicht mehr als rein zufällig angesehen werden kann. Wir hatten zunächst angenommen, daß den professionellen Inhalationsnoxen möglicherweise eine nicht unerhebliche Bedeutung zukomme. Unsere Untersuchungsergebnisse haben jedoch gezeigt, daß ausdifferenziertes Plattenepithel übereinstimmend bei denjenigen Fällen angetroffen werden konnte, die Raucher waren und die den Rauch auch *inhaliert* hatten. Hinzu kommt, daß selbst bei starken Rauchern (Fall Nr. 27 und 34), die nicht inhaliert hatten, die Epithelveränderungen im Larynx nur gering sind und sich von den übrigen Befunden bei Nichtrauchern der ersten Untersuchungsreihe (Nr. 1—50) kaum unterscheiden.

Wir glauben, daß sich ortsfremdes Plattenepithel im Larynx in größerer Ausdehnung nur durch die Inhalation von solchen Stoffen ausbildet, deren chemische Wirksamkeit intensiv genug ist, trotz relativ kurzer Verweildauer die Epithelzellen nachhaltig zu schädigen. Dies trifft auf den inhalierten Tabakrauch zu. Es wird zusätzlich durch die meist gleichbleibende Rauchgewohnheit regelmäßig auf die Schleimhaut des Luftweges aufgebracht, so daß dies fast experimentellen Bedingungen gleichkommt.

Wir möchten an dieser Stelle klar zum Ausdruck bringen, daß wir auf Grund unserer Befunde nicht nur den Tabakrauch für fähig halten, die beobachteten Epithelveränderungen im Larynx hervorzurufen. Diese Eigenschaft kommt sehr wahrscheinlich auch jeder anderen chemisch in ähnlicher Weise wirksamen Noxe zu. Das Hervorheben des Tabakrauches erfolgt im Rahmen dieser Arbeit weniger beabsichtigt als vielmehr zwangsläufig, weil innerhalb unserer Untersuchungsreihen unter den differenten Inhalationsnoxen eben lediglich jener in größerem Umfang vertreten ist. Für seine Fähigkeit, selbständig erhebliche Epithel-

veränderungen auslösen zu können, sprechen unsere Fälle Nr. 28, 51, 53, 59, weil diesbezüglich keine andere kombinierte Entstehungsmöglichkeit eruiert werden konnte. Anders verhält es sich dagegen in Fall Nr. 62. Er scheint ein bemerkenswertes Beispiel für die additive (potenzierte ?) Wirkung zweier Inhalationsnoxen zu sein (Tabakteer und Straßenteer). Hier war von allen 70 Präparaten die stärkste Ausbreitung des ortsfremden Plattenepithels angetroffen worden. Es fand sich auch im gesamten subglottischen Raum und im Sinus Morgagni.

Die Entstehung von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx ist im Fall Nr. 65 mit sehr großer Wahrscheinlichkeit nur auf die professionelle Noxe (Zementstaub, Hitze) zurückzuführen. Zwar war dieser Mann mittelstarker Raucher, aber er hat *nicht* inhaliert. Da wir nun bei starken Rauchern, die nicht inhaliert hatten, keine auffälligen Epithelveränderungen feststellen konnten, dürfen wir annehmen, daß in Fall Nr. 65 der Tabakteer für das ortsfremde Plattenepithel nicht maßgeblich beteiligt war. Bei der Frage nach der Entstehung desselben dürfen aber auch offenbar indifferente professionelle Inhalationsnoxen nicht übergangen werden. Das ständige Einatmen solcher Partikel kann durchaus durch die Minderung der natürlichen Schutzeinrichtungen (chronische Entzündung) die Angriffsmöglichkeit des Tabakteers auf der Schleimhaut begünstigen, wodurch es zu ausgeprägteren histologischen Veränderungen kommt (z. B. Fall Nr. 54, 63, 64, 66).

Wenn man hinsichtlich des Auftretens von Plattenepithel in unserer zweiten Untersuchungsreihe einwendet, daß es sich hier um Carcinomkranke gehandelt hat, die unter Umständen an sich eine besondere generell anders geartete Reaktionsweise des Epithels aufweisen, so muß entgegengehalten werden, daß auch in der ersten Untersuchungsreihe Plattenepithel am Taschenband gefunden werden konnte bei Individuen, die nicht an einem Carcinom erkrankt waren. Weiterhin sind bei der zweiten Untersuchungsserie die Epithelveränderungen am Taschenband bei denjenigen Personen relativ geringgradig ausgeprägt, die durchschnittlich wenig geraucht hatten.

Die Bedeutung einer ausführlichen Anamnese

Das pathohistologische Bild bei den untersuchten 70 Kehlköpfen ist keineswegs einheitlich. Es gelingt weder bei altersgruppenmäßiger Einteilung noch bei geschlechtsgetrennter Betrachtung die verschiedenartigen Befunde auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Das ist aber unbedingt notwendig, um sich zur Kausalitätsfrage der histologischen Veränderungen am Kehlkopf glaubhaft äußern zu können. Da im allgemeinen ein ziemlich gleichgeartetes Verhalten des Epithels angenommen werden kann, so mußte nach irgendeiner gemeinsamen auslösenden Ursache gesucht werden. Es gab hier nur einen einzigen gang-

baren Weg: die Vorgeschichte der betreffenden Individuen. Dabei hat es sich als unbedingt notwendig erwiesen, auch auf Einzelheiten einzugehen. So genügt es nicht, neben der Berufstätigkeit festzustellen, ob jemand geraucht hatte oder nicht. Würde man sich mit dieser Tatsache allein begnügen, so wäre es nicht möglich, eine Erklärung dafür zu finden, warum bei starken Rauchern einmal relativ wenig Veränderungen aufzufinden sind, einmal sehr erhebliche. Es wäre dann der Fehlschluß möglich, dem Rauchen hinsichtlich der Epithelveränderungen im Larynx keine wesentliche Bedeutung beizumessen. Erst wenn man zusätzlich noch die Art der Rauchgewohnheit beachtet, wird die zunächst scheinbar widerspruchsvolle Reaktionsweise des Larynxepithels bei Rauchern durchaus verständlich. Nur bei denjenigen findet sich nämlich ortsfremdes Plattenepithel in größerem Umfang vor, welche den Tabakrauch inhaliert hatten. Die Bedeutung liegt also nicht in der Tatsache des Rauchens schlechthin, sondern auf der *Inhalation* des Rauches über Mundhöhle und Rachen hinaus in die tieferen Luftwege. Es genügt weiterhin nicht, nur nach der Rauchgewohnheit der letzten Jahre zu fragen. Es kommt vielmehr darauf an, sich über die diesbezüglichen Verhältnisse bis zurück zur Jugendzeit zu informieren.

Einen besonders wertvollen Hinweis erbrachte die Anamnese bei Fall Nr. 36. Bei dem im Alter von 73 Jahren verstorbenen Mann fand sich am Kehlkopf kein ortsfremdes Plattenepithel. Wir erfuhren, daß er von seinem 20.—38. Lebensjahr (also 18 Jahre lang) im Durchschnitt täglich 15 Zigaretten geraucht und inhaliert hatte, dann aber nicht mehr. Es erhebt sich die Frage, wie sich dieser Kehlkopfbefund mit unserer Erfahrung in Einklang bringen läßt, daß sonst bei starken Zigarettenrauchern ortsfremdes Plattenepithel regelmäßig am Taschenband vorhanden ist. Wir glauben sicher, daß dieses vor 35 Jahren vorhanden gewesen war, aber im Laufe der Jahre, in welchen die Noxe nicht mehr weiterwirkte, allmählich wieder durch ortsständiges Cylinderepithel ersetzt worden ist. Wir neigen um so mehr zu dieser Annahme, weil wir in *keinem* Fall gleicher Inhalationsbelastung ortsfremdes Plattenepithel vermißt haben. Die Tendenz des ortsständigen Cylinderepithels, sich gegen vorübergehend auftretendes Plattenepithel zu behaupten, haben wir bereits früher kennengelernt. Sie scheint sich auch bei jahrelanger interkurrenter Unterdrückung durch Inhalationsnoxen bis ins hohe Alter hinein zu erhalten. Es handelt sich hierbei zwar nur um eine Einzelbeobachtung, doch steht diese jedenfalls *nicht* im Widerspruch zu bisher Bekanntem. Im übrigen konnten wir nicht beobachten, daß im Alterskehlkopf ohne besondere Gründe ortsfremdes Plattenepithel in einem Maße auftritt, was als eine allmähliche Erschöpfung der Fähigkeit der Basalzellage gedeutet werden könnte, in ortsständigem Cylinderepithel zu regenerieren.

Wollte man zur Erklärung von Epithelveränderungen im Larynx einseitig nur professionellen Inhalationsnoxen Beachtung schenken, so wären unzutreffende Folgerungen nicht zu vermeiden. Ließe man die Rauchgewohnheit unberücksichtigt, so könnte man annehmen, daß z. B. die Tätigkeit in der Landwirtschaft ein gehäuftes Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx zur Folge habe und außerdem die Männer bei annähernd gleicher Exposition anders, d. h. stärker reagieren würden als die Frauen. Der Fall Nr. 46 läßt eine solche Auslegung jedoch nicht zu. Bei dem 81jährigen landwirtschaftlichen Dienstknecht finden sich bei einer 67jährigen Exposition auffallend geringe histologische Veränderungen, welche etwa denjenigen der weiblichen Vertreter dieser Berufsgruppe gleichkommen. Die Differenzen klären sich sofort und zwanglos, wenn man erfährt, daß der Dienstknecht und die Frauen *nicht*, die übrigen Landwirte jedoch geraucht *und* gewohnheitsmäßig inhaliert hatten. Damit scheint sich erneut zu bestätigen, daß indifferente Inhalationsnoxen hinsichtlich des Auftretens von ortsfremdem Plattenepithel innerhalb des Larynx zwar keine völlig belanglose, so doch aber eine, wenn auch untergeordnete Rolle spielen.

Der Wert einer eingehenden Anamnese für die richtige Einschätzung histologischer Larynxepithelbefunde erscheint nicht überbetont, wenn wir früher angestellte Untersuchungen gleicher Art unter diesem Gesichtspunkt betrachten. Den Arbeiten PAUTOVs wäre zu entnehmen, daß die Ausbreitung des Plattenepithels über das Taschenband und die Dicke des Epithels mit steigendem Alter zunehmen. So überzeugend zunächst die Darstellung sein mag, wir halten es für unzureichend, die histologischen Befunde allein mit dem Alter in Beziehung zu setzen. Auf Grund unserer eigenen Ergebnisse nehmen wir an, daß pathohistologische Befunde erst dann eine den Tatsachen gerecht werdende Deutung erfahren, wenn die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials in bezug auf seine Inhalationsbelastung bekannt ist. Ein zunächst vermuteter Zusammenhang zwischen Lebensalter und Schwere der histologischen Veränderungen wird sich dann kaum bestätigen lassen. Bezeichnenderweise bestehen innerhalb der Untersuchungsreihe PAUTOVs auch offensichtlich Ausnahmen, die keine dem Alter „entsprechende" qualitative Zunahme der pathologischen Veränderungen aufweisen. Der Autor nimmt hierzu selbst keine Stellung. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich um Individuen gehandelt hat, die eben einer wesentlich geringeren Inhalationsbelastung ausgesetzt gewesen waren.

Wir glauben, daß bei der Beurteilung histologischer Veränderungen des Larynx nicht darauf verzichtet werden kann, in jedem Einzelfall die Anamnese unter besonderer Beachtung der Inhalationsnoxen gebührend zu berücksichtigen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zur Klärung der Frage dar, in welchem Umfang Beziehungen zwischen der Einwirkung von Inhalationsnoxen und dem Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx als gegeben angesehen werden dürfen.

Vor der histologischen Untersuchung von 70 Kehlköpfen wird zunächst experimentell die Niederschlagsmöglichkeit von Inhalaten auf die Larynxschleimhaut geprüft. Der Niederschlag von der Atemluft beigemengten Partikeln erfolgt zuerst im vorderen Abschnitt der Stimmbänder, breitet sich aber schließlich bei anhaltender Inhalation gleichmäßig über die gesamte Kehlkopfschleimhaut aus. Daher war zu erwarten, daß die Auswirkung von Inhalationsnoxen, welchen der Mensch im Laufe seines Lebens in wechselndem Ausmaß ausgesetzt ist, infolge ihrer relativ langen Einwirkungszeit nicht nur auf einen Teilbezirk des Kehlkopfes (z. B. nur vorne) beschränkt bleibt, sondern die ganze Schleimhautoberfläche des Larynx betrifft. Die von uns angestellten histologischen Untersuchungen haben diese Vermutung bestätigt. Der kausale Zusammenhang zwischen Inhalationsnoxen und ortsfremdem Plattenepithel im Kehlkopf wird unseres Erachtens durch die Tatsache unterstrichen, daß die pathohistologischen Veränderungen überwiegend oberhalb der Stimmritze anzutreffen sind und nur in den Fällen mit besonders ausgeprägter Inhalationsbelastung zusätzlich auch im subglottischen Raum auftreten.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung von 70 Kehlköpfen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es besteht mit sehr großer Wahrscheinlichkeit keine direkte Beziehung zwischen den pathohistologischen Epithelveränderungen im Larynx und dem Lebensalter, etwa im Sinne einer mit steigendem Alter zunehmenden Ausbreitung von ortsfremdem Plattenepithel.

2. Eine signifikante geschlechtsunterschiedliche Reaktionsweise auf Inhalationsnoxen läßt sich innerhalb unserer Untersuchungsreihe nicht feststellen.

3. Inhalationsnoxen, die keine oder nur eine geringe chemische Wirkungskomponente besitzen, haben hinsichtlich der Ausbildung von ausdifferenziertem ortsfremden Plattenepithel nur eine untergeordnete Bedeutung.

4. Inhalationsnoxen, welche die Schleimhaut infolge ihrer chemischen Eigenschaften (ätzende Wirkung) tiefgreifender zu schädigen vermögen, haben dagegen eine sehr wesentliche kausale Bedeutung.

5. Bei einem kombinierten Einwirken der unter 3. und 4. genannten Inhalationsnoxen scheint die quantitative Auswirkungsmöglichkeit der chemisch wirksamen Noxe begünstigt zu werden.

6. Ohne Kenntnis der individuellen Vorgeschichte und Inhalationsbelastung scheint eine sinnvolle Deutung der histologischen Befunde hinsichtlich der Ätiologie ortsfremden Plattenepithels im Larynx nicht in ausreichendem Maße möglich.

Das Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Kehlkopf kann durch eine konkurrierende Epithelgrenzverschiebung allein keine ausreichende Erklärung finden. Wir haben auf Grund unserer Untersuchungen die Überzeugung gewonnen, daß bei der Metaplasie des ortsständigen Cylinderepithels in ausdifferenziertes ortsfremdes Plattenepithel den Inhalationsnoxen eine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen ist. Die Übereinstimmung der pathologischen Befunde mit der jeweiligen Inhalationsbelastung der betreffenden Individuen kann in der Form, wie sie sich in unserer Untersuchungsreihe gezeigt hat, nicht als nur rein zufällig angesehen werden.

Literatur

Anacker, H.: Lungenkrebs und Bronchographie. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — Benda, C.: Die Schleimhautleisten der Stimmlippen des Menschen. Arch. Laryng. Rhin. (Berl.) **3**, 203 (1895). — Coyne, P.: Recherches sur l'anatomie normale de la muqueuse du larynx. Thèse. Paris 1874. Zit. nach P. Heymann. — Dirnagl, K.: Praktische Bedeutung und meßtechnische Erfassung des Teilchengrößenspektrums medizinischer Aerosole. Arch. phys. Ther. (Lpz.) **4**, 316 (1952). — Drasch, O.: Die physiologische Regeneration des Flimmerepithels der Trachea. S.-B. Wien. Akad., math.-nat. Cl. **80**, 203 (1879). — Zur Frage der Regeneration des Trachealepithels mit Rücksicht auf die Karyokinese und die Bedeutung der Becherzellen. S.-B. Wien. Akad., math.-nat. Cl. **83**, 341 (1881). — Zur Frage der Regeneration und der Aus- und Rückbildung der Epithelzellen. S.-B. Wien. Akad. math.-nat. Cl. **93**, 200 (1886). — Fasske, E., W. Hahn, K. Morgenroth und H. Themann: Praktische und wissenschaftliche Probleme bei der Früherkennung bösartiger Tumoren in der Mundhöhle. Mitteilungsdienst der G.B.K. in Nordrhein-Westfalen 1, H. 3, 1957. Herausgeb. Zentralstelle des G.B.K., Düsseldorf, Wagnerstraße 10. — Fischer-Wasels, B.: Metaplasie und Gewebsmißbildung. In A. Bethe, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV/2, S. 1211ff. Berlin: Springer 1927. — Die Ursachen des primären Lungencarcinoms. Frankfurt. Z. Path. **49**, 145 (1936). — Fränkel, B.: Studien zur feineren Anatomie des Kehlkopfs. Arch. Laryng. Rhin. (Berl.) **1**, 1 (1893). — Ghigi-Appino: Beitrag zum Studium der Umwandlung des Aufbaues der Kehlkopfschleimhaut in den verschiedenen Lebensepochen. Ric. Morf. **17**, 273 (1939). Ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. **33**, 184 (1940). — Heymann, P.: Die Histologie der Schleimhaut des Kehlkopfs und der Luftröhre. In Handbuch der Laryngologie und Rhinologie, Bd. I, S. 134. Wien 1898. — Kahlau, G.: Der Lungenkrebs. Ergebn. allg. Path. path. Anat. **37**, 258 (1954). — Kanthack, A.: Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut. Virchows Arch. path. Anat. **119**, 326 (1890); **120**, 273 (1890). — Kofler, K.: Histopathologische Veränderungen am Alterskehlkopf. Mschr. Ohrenheilk. **66**, 1468 (1932). — Linzbach, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. In F. Büchners Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. VI/1: Entwicklung und Wachstum, S. 180. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Niemann, A.: Der organische Anteil des natürlichen

Aeroso's. Z. Aerosolforsch. **4**. 107 (1955). — Otto, H., u. H. Wagner: Beitrag zur Frage der Regeneration des Bronchialepithels. Beitr. path. Anat. **116**, 436 (1956). — Pautov, N. A.: Histologische Altersveränderungen an der Schleimhaut des Kehlkopfs. Z. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. **37**, 77 (1935). — Rheiner, H.: Beiträge zur Histologie des Kehlkopfs. Diss. Würzburg 1852. — Die Ausbreitung der Epithelien im Kehlkopfe. Verh. phys.-med. Ges. Würzb. **3**, 222 (1852). — Ricci, F. C.: Histopathologische Beobachtungen über den Kehlkopf des Greisenalters. Arch. ital. Anat. Istol. pat. **6**, Suppl., 385 (1935). — Schönhärl, E.: Die Stroboskopie in der praktischen Laryngologie. In Bearbeitung; nach einer persönlichen Mitteilung. — Schumacher, S.: Histologie der Luftwege und der Mundhöhle. In Denker-Kahlers Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Bd. I: Luftwege und Mundhöhle, S. 383ff. Berlin: Springer 1927. — Tappeiner, S.: Über tabakbedingte Leukokeratosen des Gaumens. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **181**, 173 (1940). — Wallner, L. J.: Raucherkehlkopf. Laryngoscope (St. Louis) **64**, 259 (1954). — Zilliacus, W.: Die Ausbreitung der verschiedenen Epithelarten im menschlichen Kehlkopf und eine neue Methode, dieselbe festzustellen. Anat. Anz. **26**, 25 (1905).

Privatdozent Dr. Gg. Birnmeyer,
Erlangen, Univ.-Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 316—328 (1959)

Aus dem Leptospiren-Laboratorium
des Institutes für medizinische Mikrobiologie der Universität Rostock
(Direktor: Prof. Dr. Dr. med. habil. K. D. Rudat)

Die Leptospirose als Berufskrankheit*

Von
Johannes Kathe, Rostock

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Januar 1959)

1885 trat in Deutschland die Unfallversicherung zum Schutze der Werktätigen in Kraft, ein Schutz, der zunächst allerdings insofern noch unzulänglich blieb, als die *Berufskrankheiten* nicht in die Entschädigung einbezogen waren, die überwiegend nach schädigenden Einwirkungen von längerer Dauer als einer Arbeitsschicht entstehen. Bei der Neufassung der Reichsversicherungsordnung 1911 wurde die Ermächtigung gegeben, die Unfallversicherung auch auf solche gewerbliche Berufskrankheiten auszudehnen. Aber erst 1925 wurde diese Ermächtigung realisiert, indem die Erkrankungen durch Blei, Quecksilber, Arsen und noch andere Schädigungen dem Unfall gleichgesetzt wurden.

In den nächstfolgenden Jahrzehnten hat man immer mehr Erkrankungsgruppen einbezogen; seit 29. Januar 1943 gehören zu ihnen auch die Anthropozoonosen, wenn Tierhaltung und Tierpflege oder sonstiger beruflich bedingter Umgang mit Tieren, tierischen Teilen, Erzeugnissen und Abgängen zur Erkrankung Anlaß gaben.

Damit wir Ärzte eine Leptospirose als Berufserkrankung vertreten können, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Das klinische Bild muß möglichst dem einer Leptospirose entsprechen.
2. Der Erregertyp muß kulturell-serologisch oder durch den Agglutinations-Lysis-Versuch mit dem Patientenserum gesichert sein.
3. Der Zeitraum zwischen vermuteter Infektionsgelegenheit und dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome muß der Inkubationszeit der Leptospirose entsprechen.
4. Die Epidemiologie des Erkrankungsfalles muß der der betreffenden Leptospirose entsprechen.
5. Zur weiteren Aufklärung sind Blutuntersuchungen der Familie, der Arbeitskameraden des Geschädigten, der Haustiere, die er zu betreuen hatte, der Nager, mit denen er in Berührung kam, nach Möglichkeit heranzuziehen.

Da es im Einzelfalle nicht immer gelingt, Tiere aus der Umwelt des Geschädigten zu bekommen, sollten vorbereitend in möglichst großem Ausmaße Reihenuntersuchungen von Ratten, Mäusen, Hamstern, Haus-

* Nach einem Vortrage auf dem Symposion der europäischen Leptospirenforscher in Lublin (Polen) am 6. Dezember 1958.

tieren usw. in den verschiedensten Landesgebieten durchgeführt werden, wie das auch in Polen auf die Initiative des Herrn Prof. Dr. Dr. PARNAS hin in vorbildlicher Weise geschieht.

In der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) kommen in der Hauptsache 3 Leptospirosen in Betracht: der *Morbus Weil*, die *Canicola-* und die *Grippotyphosa-Infektion*. Vorwiegend auf Grund der Beobachtungen unseres Rostocker Laboratoriums möchte ich nun kurz diese 3 Leptospirosen unter dem Gesichtswinkel der *Berufserkrankung* besprechen.

Morbus Weil (M. W.)

Er ist die Anthropozoonose schlechthin. Wo der Mensch siedelt, seine Nahrung gewinnt, verarbeitet, stapelt und verteilt, tritt die Wanderratte

a b

Abb. 1a u. b. Rattenbißverletzungen bei Säuglingen

(Epimys norvegicus) als ungebetener Gast auf. Nicht selten beherbergt sie in den Tubuli contorti ihrer Nieren die Leptospira icterohaemorrhagiae (L. i.) und verstreut sie mit ihrem *Urin*. Überall wo der Mensch ihre Wege kreuzt und dabei in Kontakt mit der Ratte bzw. ihrem Harn gerät, besteht für ihn die Möglichkeit, sich mit der Leptospire zu infizieren. Je dichter die Rattenpopulation, um so größer offenbar die Gefahr. Als Epidemiologen haben wir infolgedessen ein Interesse daran, zu ermitteln, wie stark die Ratten in einem bestimmten Bezirk verbreitet und in welchem Prozentsatz sie mit Leptospiren infiziert sind.

Nach Schätzungen unserer maßgeblichen Schädlingsbekämpfer kommt in der DDR auf je 1 Bewohner 1 Ratte. Wir haben also mit einer mehr oder minder starken Belastung unserer Bevölkerung durch Weil-Erkrankungen zu rechnen. Wie stark die Rattenplage zumindest in einigen Landesteilen ist, geht aus der Tatsache hervor, daß uns in letzter Zeit 4 Fälle von Rattenbißverletzungen kleiner Kinder zur Kenntnis kamen. Sehr charakteristisch sind die halbmondförmigen Bißwunden bzw. -narben (s. Abb. 1a und b).

Tabelle 1. *Erkrankungen* (E) *und Sterbefälle* (St) *an Morbus Weil 1945 bis*

Land	Ab August 1952 Bezirk	1945		1946		1947		1948		1949		1950	
		E	St	E	St	E	St	E	St	E	St	E	St
Mecklenburg	Rostock	1	—	—	—	—	—	1	—	2	—	14	3
	Schwerin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Neubrandenburg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Brandenburg	Potsdam	4	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	Frankfurt	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Cottbus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sachsen-Anhalt	Magdeburg	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1
	Halle a. d. Saale	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Thüringen	Erfurt	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—
	Gera	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Suhl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sachsen	Dresden	7	1	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—
	Leipzig	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Karl-Marx-Stadt	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Berlin, demokratischer Sektor	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	23	2
	Insgesamt	13	1	—	—	—	—	1	—	3	—	43	6

Wir bemühen uns seit längerer Zeit, genauere Kenntnisse über die Größe der Rattenplage und ihrer Bedeutung hinsichtlich der Verbreitung des M.W. zu bekommen. UHLENHUTH und ZUELZER haben schon vor 30 Jahren *Berliner Ratten* auf Leptospiren untersucht und etwa 10% positive ermittelt. Wir konnten die Nieren von etwa 1200 Berliner Ratten mit dem Levaditi-Verfahren mikroskopisch prüfen. Sie waren uns von Herrn Dr. BECKER (Max v. Pettenkofer-Institut) nach einer von ihm geleiteten Rattenbekämpfungsaktion in Groß-Berlin zur Verfügung gestellt worden. Meine Vermutung, daß in dem hochgradig zerstörten Gebiet Berlins — die Aktion wurde 1948/49 durchgeführt — die Zahl der Leptospirenausscheider besonders groß sein würde, erwies sich als ein Irrtum. Die Rattenpopulation verdichtet sich dort, wo die Nager ausreichend Futter finden. In den Trümmergebieten des ausgehungerten Berlins war das nicht der Fall. Wie UHLENHUTH und ZUELZER vor über 30 Jahren, stellten auch wir rund 10% der Ratten als Leptospirenträger fest. In einem beschränkten Bezirk, einem großen Müllplatz mit einer starken Rattenpopulation, stieg die Zahl der leptospiren-positiven Ratten auf 40% an.

Wie unzulänglich zeitweise in den vergangenen Jahren die Leptospirosendiagnostik bei uns gewesen ist, scheint mir aus einer amtlichen Statistik der Weil-Erkrankungen hervorzugehen, die ich der Hygiene-Inspektion unseres Gesundheitsministeriums verdanke, und die die Jahre 1945 bis 30. 6. 58 umfaßt. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick

30. 6. 1958 in der DDR einschließlich Berlin (Demokratischer Sektor)

1951		1952		1953		1954		1955		1956		1957		1958		Insgesamt	
E	St	E	St	E	St	E	St	E	St	E	St	E	St	E	St	E	St
—	—	3	—	2	—	2	—	3	—	1	1	3	—	3	—	35	4
12	—	4	—	2	—	—	—	2	—	1	—	1	—	—	—	22	—
—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	1	—	3	—	2	—	8	—
—	—	4	—	4	—	6	—	3	—	2	1	1	—	—	—	25	1
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—
—	—	—	—	—	—	2	—	2	—	4	—	—	—	—	—	8	—
2	—	2	1	—	—	—	—	11	—	4	—	15	—	2	—	38	2
—	—	1	—	1	—	—	—	2	—	2	—	—	—	2	—	8	—
3	2	—	—	—	—	—	—	2	2	1	1	—	—	—	—	9	5
—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	3	—	—	—	—	—	5	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—
3	1	5	—	4	—	2	—	1	—	4	—	1	—	1	—	30	2
2	1	—	—	2	—	—	—	3	—	2	—	8	—	1	—	18	1
—	—	—	—	—	—	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—	4	—
1	—	1	—	—	—	2	—	-	—	—	—	1	—	—	—	28	2
23	4	20	1	15	—	18	—	33	2	25	3	33	—	11	—	240	17

über die amtlich gemeldeten Erkrankungen (E) und Sterbefälle (St) an Morbus Weil in dieser Zeit im demokratischen Sektor von Berlin, außerdem aber auch in den übrigen Ländern, aufgeteilt seit August 1952 in die Bezirke der DDR. Es sind im ganzen 240 E und 17 St (= 7%). Zu unserer Überraschung stellten wir fest, daß gerade in den schlimmen Jahren 1945—1949 aus dem Ostsektor von Berlin kein Morbus Weil gemeldet war, aber fast das gleiche trifft für die übrigen Bezirke der DDR zu. Sollte es wirklich in Berlin in einer Zeit, in der ein Teil der Bevölkerung in den Ruinen in engster Gemeinschaft mit den Ratten hauste, Jahre hindurch nicht zu Weil-Infektionen gekommen sein, obwohl ein nicht unerheblicher Prozentsatz der Ratten Leptospiren-Ausscheider war? Das ist sehr unwahrscheinlich! Wir dürfen wohl annehmen, daß es der totale Zusammenbruch war, der sich in dieser, wie ich glaube, irreführenden Statistik auswirkte — die unzulängliche ärztliche Versorgung der Bevölkerung, die tiefgreifende Störung der Funktionen des öffentlichen und des privaten Lebens in dieser Zeit.

Auch im übrigen waren die Unterlagen für diese Statistik bzw. für die amtlichen Meldungen der Weil-Erkrankungen nicht zuverlässig, wenigstens was Berlin anbetrifft. Ich ersah das aus den Akten „Weilsche Krankheit", die mir auf meine Bitte in entgegenkommender Weise vom Hauptgesundheitsamt Groß-Berlin zur Einsichtnahme zur Verfügung gestellt wurden. Aus den in den Akten niedergelegten Ergebnissen der

Ermittlungen ließ sich entnehmen, daß die Diagnosen vielfach rein klinisch und ohne Unterstützung durch den Mikrobiologen gestellt waren; nicht selten lag aller Wahrscheinlichkeit nach eine Verwechslung mit Hepatitis epidemica vor.

Welche Bedeutung gerade auch im Hinblick auf die versicherungsrechtlichen Belange eine exakte, auf mikrobiologische Befunde gestützte Diagnose der Weilschen Krankheit hat, zeigten uns Durchuntersuchungen der Belegschaften von mehreren Fischverwertungsfabriken, in denen verdächtige fieberhafte Erkrankungen vorgekommen waren. Wir ermittelten durch Agglutinations-Lysis-Versuche bei etwa

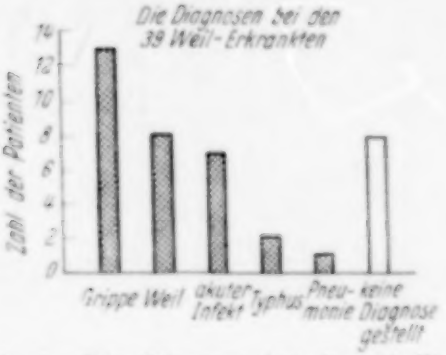


Abb. 2. Die Diagnose bei den 39 Weil-Erkrankten

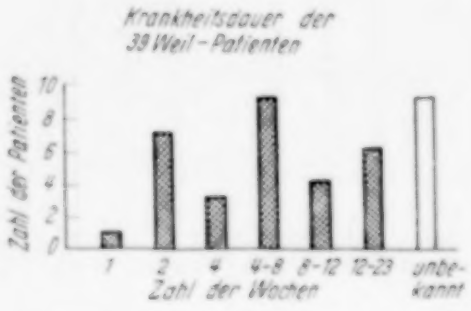


Abb. 3. Krankheitsdauer der 39 Weil-Patienten

400 Belegschaftsmitgliedern 39 Personen, bei denen der serologische Befund für einen überstandenen M.W. sprach. Das nachstehende Diagramm (Abb. 2) läßt erkennen, daß nur bei 8 dieser 39 serologisch gesicherten Weil-Patienten der Verdacht auf M. W. bestanden hatte. In 23 Fällen war die Behandlung erfolgt wegen „Grippe", „akutem Infekt", „Typhus", „Pneumonie"; in 8 Fällen war überhaupt keine Diagnose gestellt.

Von diesen 39 Weil-Patienten waren, wie das nächste Diagramm (Abb. 3) erkennen läßt, 9, die 4—8 Wochen, 6, die sogar 12—23 Wochen in ärztlicher Behandlung gewesen, ohne daß bei der überwiegenden Mehrzahl eine zuverlässige Diagnose gestellt und damit die Frage der Berufserkrankung geklärt war.

Beobachtungen in den erwähnten Fischverwertungsfabriken gaben uns dann Veranlassung, *Lebensmittelproduktionsbetriebe* hinsichtlich der Erkrankung der Belegschaften an M.W. genau zu überprüfen. Das Betriebspersonal von 4 solcher Fabriken, ferner das von 2 Schlachthöfen und zur Ergänzung das von 2 städtischen Kanalwerken, 2 zoologischen Gärten und schließlich das viel mit Ratten als Versuchstieren arbeitende Vitamin-Forschungsinstitut in Potsdam-Rehbrücke wurden in diese Untersuchungen einbezogen, nachdem durch serologische Prüfung beliebiger Personen aus Rostock und Umgegend der Weil-Index

der Bevölkerung mit 1% festgestellt war. Das Personal der Fischfabriken, das noch mit dem Messer die Fische verarbeitet, auch das Personal der Schlachthöfe zeigte stigmatisierte, durch vernarbte Stichverletzungen usw. gekennzeichnete Hände, ähnlich denen der Klempner (Abb. 4—6). Bekanntlich begünstigen Läsionen des Integuments die Leptospireninfektion. Später haben wir die serologischen Untersuchungen noch auf weitere Schlachthöfe der DDR ausgedehnt. Diese Untersuchungen laufen noch.

Abb. 4. Verletzungen durch Messer an der Hand einer Fischarbeiterin

Abb. 5. Schrunden an der Hand eines Schlachthoffleischers (Dr. HELMERT)

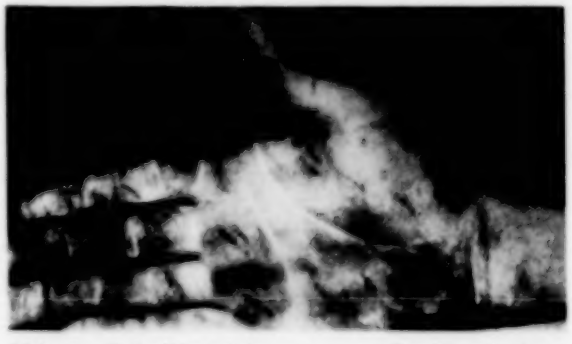


Abb. 6. Schnittverletzungen an der Hand eines Klempners (Handbuchabbildung)

Die Übersicht über sämtliche Untersuchungsergebnisse läßt erhebliche Unterschiede des Weil-Befalls der Belegschaften in den einzelnen Betrieben erkennen. Sie waren offenbar bedingt durch einen unterschiedlichen Befall der Betriebe mit Ratten. Letzterer ist weitgehend abhängig von der baulichen Beschaffenheit der Betriebsräume. Gelingt es, die Ratten von diesen Räumen fernzuhalten, dann ist auch ein günstiger Gesundheitszustand der Belegschaft nach dieser Richtung gewährleistet.

Die nachstehend abgebildeten Schweinedärme fand ich auf dem Arbeitstisch der Kuttelei eines städtischen Schlachthofes, der infolge schlechter baulicher Verhältnisse stark mit Ratten verseucht war, die nachts die Arbeitsräume bevölkerten und dort liegengebliebene Schlachtungsprodukte annagten. Unter der Belegschaft dieses Schlachthofes waren Weil-Erkrankungen vorgekommen (Abb. 7a und b).

Tabelle 2

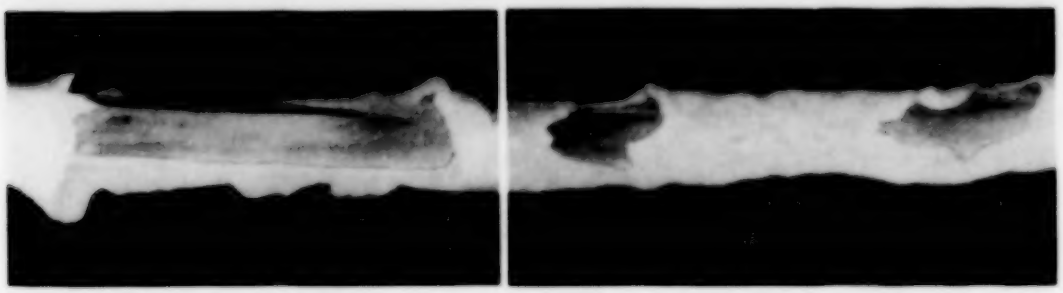
Lfd. Nr.	Betrieb usw.	Zahl der untersuchten Personen	Davon waren serologisch positiv für Leptospira icterohaemorrhagiae	
			absolut	%
—	Durchschnittliche Bevölkerung . . .	105	1	1,0
1	Fischfabrik I	300	24	8,0
2	Fischfabrik II	105	3	3,0
3	Fischfabrik III	216	2	0,9
4	Fischfabrik IV	211	6	2,8
5	Schlachthof Schwerin 1952	77	6	7,8
6	Schlachthof Rostock	132	10	7,5
7	Schlachthof Neustrelitz	56	1	1,8
8	Schlachthof Schwerin 1957 (inzwischen saniert)	92	3	3,3
9	Schlachthof Güstrow	24	1	4,2
10	Schlachthof Prenzlau	54	1	1,8
11	Schlachthof Demmin	26	0	0
12	Schlachthof Stralsund	70	0	0
13	Schlachthof Karl-Marx-Stadt . . .	50	0	0
14	Schlachthof Potsdam	86	0	0
15	Schlachthof Pasewalk	39	1	2,6
16	Schlachthof Wolgast	31	0	0
17	Schlachthof Glauchau	27	7	26,0
18	Kanalwerk Rostock	37	1	2,7
19	Kanalwerk Meißen	11	0	0
20	Kanalwerk Ost-Berlin	160	8	5,0
21	Kanalwerk Leipzig	62	8	13,2
22	Zoo Leipzig	46	7	15,2
23	Zoo Rostock	8	0	0
24	Forschungsinstitut	31	5	16,0
	Zusammen	1951	94	4,8

Die Untersuchung der Belegschaft des Vitamin-Forschungsinstitutes ergab mit den höchsten Prozentsatz an M.W. erkrankter bzw. erkrankt gewesener Personen. Aus einem Rattenurin züchteten wir dort einen hochvirulenten L. i.-Stamm.

Der Rattenbestand ließ sich in diesem Forschungsinstitut durch Terramycin sanieren. Instituten mit Rattenhaltung ist eine Prophylaxe der geschilderten Art dringend zu empfehlen, gegebenenfalls auch eine aktive Immunisierung des Personals nach dem Vorgang von BABUDIERI, sollen nicht Weil-Infektionen als Berufserkrankungen in solchem Institut auftreten.

Im Vorjahre waren wir in der Lage, unsere Kenntnisse hinsichtlich M.W. als Berufskrankheit durch eine interessante und praktisch wichtige Beobachtung zu bereichern. In Leipzig erkrankten in relativ kurzer Aufeinanderfolge 7 Personen an M.W. Diese überraschende, auf ganz ungewöhnliche epidemiologische Umstände hinweisende Tatsache führte

zu Ermittlungen an Ort und Stelle, die eine restlose Aufklärung brachten: Sämtliche Erkrankten waren *Tierpfleger im Zoo*, hatten dort gefangene Ratten zerlegt und an die Raubvögel verfüttert. Wir untersuchten die Nieren von 15 Ratten; bei 5 wiesen wir durch Silberimprägnation nach LEVADITI Leptospiren nach. Aus einer Ratte züchteten wir einen virulenten Stamm von L. i. Daraufhin wurde angeordnet, daß die Tierpfleger bei dieser Arbeit Gummihandschuhe tragen, und daß die Ratten nur mit Zangen angepackt werden dürfen. Nach der Arbeit müssen die benutzten Geräte sorgfältig desinfiziert werden. Seitdem ist in der Belegschaft kein weiterer Fall von M.W. vorgekommen.



a b

Abb. 7a u. b. Von Ratten in der Kuttelei eines Schlachthofes angenagte Schweinedärme

Wir haben alle von uns festgestellten bzw. uns zur Kenntnis gekommenen Weil-Erkrankungen in einer Karte der DDR eingetragen (Abb. 8a—c). Die Häufung des M.W. im Ostseeküstengebiet ist evident. Die Ursache erblicken wir in den hier lokalisierten Fischfabriken und der durch sie bedingten Rattenplage. Im übrigen brauche ich nicht besonders zu betonen, daß nach den Forschungsergebnissen der letzten 20 Jahre auch andere Klein- und Großtiere als Virusreservoire für L. i. in Betracht kommen, daher sowohl epidemiologisch als auch sozialmedizinisch unser Interesse verdienen.

Canicolafieber

Auch bei dieser Leptospirose des Menschen kann es sich um eine *Berufserkrankung* im versicherungsrechtlichen Sinne handeln, aber wohl wesentlich seltener als bei M.W. und der nachher noch zu erörternden Grippotyphosa-Infektion. STEIGNER schätzt den Anteil der Berufserkrankungen bei Canicola-Infektionen des Menschen auf 10—20%. Als gefährdet sind zu betrachten alle die Personen, die von Berufs wegen mit Hunden in Berührung kommen: Tierärzte, Tierarzthelfer, Tierpfleger in Hundeheimen, Nachtwächter, Hundeführer bei Polizei und Militär. Meist handelt es sich hier um sporadische Fälle, zuweilen aber auch um Gruppenerkrankungen, wie wir sie mehrfach sahen. Personen, die berufsmäßig mit Hunden zu tun haben, kennen im allgemeinen die

Abb. 8a—c. a DDR Weil-Erkrankungen seit 1945; b DDR Grippotyphosa-Infektionen seit 1945. Die Zahlen in den Kreisen geben Schlammfieberepidemien mit nachgewiesenen Fällen an; c DDR Canicola-Infektionen seit 1945. ⊙ Orte, in denen seropositive Hunde nachgewiesen wurden

Gefahren, die sich aus einem zu engen Kontakt mit Hunden ergeben. Anders die Hundeliebhaber, die ja Hunde mit ins Bett nehmen, die ihre Lieblinge auf die Schnauze küssen und was dergleichen unhygienischer Zuneigungsbezeugungen mehr sind.

Geomedizinisch betrachtet können wir in unserem Lande, im Gegensatz zum M.W. und zur Grippotyphosa-Infektion, keine Lokalisation des Canicolafiebers des Menschen in bestimmten Gebieten feststellen. Hunde werden eben überall gehalten.

Die Canicola-Leptospirose des Menschen ist bei uns offenbar rückläufig, ich vermute, infolge der häufigen Hundesperren wegen Lyssa. Diese Sperren sind auch der Leptospirose zugute gekommen. Immerhin berichtete GIERLICH kürzlich über 12 Fälle von Canicola-Leptospirose beim Menschen in Wuppertal aus dem Jahre 1952, ein Beweis, daß diese Leptospirose für uns noch keineswegs bedeutungslos geworden ist.

Kennzeichnenderweise überwiegen nach MOCHMANNs Feststellungen im Rostocker Laboratorium im Ostseeküstengebiet bei Leptospirosen der Hunde die Weil-Infekte, dagegen in der übrigen DDR die Canicola-Infektionen. Die starke Rattenpopulation infolge der bei uns ansässigen Fischverwertungsindustrie wirkt sich also nicht nur beim Menschen, sondern auch bei den Hunden aus. Erwähnt sei noch, daß bei uns im Gegensatz zu den Beobachtungen anderer Autoren in allen Fällen von Canicola-Infektion des Menschen, wenn es gelang, Blut des zugehörigen Hundes zu bekommen, dieses einen beweisenden Canicola-Titer zeigte.

Bei dem ersten Canicolafall des Menschen, den ich vor bald 20 Jahren in meinem früheren Arbeitsgebiet feststellte, handelte es sich offenbar um eine Badeinfektion. Mit besonderem Interesse las ich in einer amerikanischen Arbeit von WILLIAMS, WARD u. a., daß dort eine Canicola-Epidemie 26 Personen betraf, welche in einem Fluß gebadet hatten, zu dem außer Hunden und Rindern auch Schweine Zutritt hatten, Tiere, die als canicola-infiziert ermittelt werden konnten. Aus Schweinenierenbrei konnte über den Goldhamster ein Canicolastamm gezüchtet werden.

Grippotyphosa-Infektionen

Die Beurteilung einer Leptospirose wie des Schlamm-Feldfiebers als *Berufskrankheit* setzt die Kenntnis der Epidemiologie voraus. Diese Probleme sind bei Weil- und Canicola-Infektionen des Menschen im wesentlichen geklärt. Für die Grippotyphosa-Infektionen gelten zunächst die gleichen epidemiologischen Verhältnisse, was die Bedeutung der Haupt- und Nebenwirte anbetrifft. Die Beobachtung riesiger Schlamm-Feldfieber-Epidemien nach Überschwemmungen weiter landwirtschaftlich genutzter Gebiete haben mich aber zu der Überzeugung gebracht, daß es bei diesem Erreger außer der Siedlung im Tierkörper

auch eine, wenn auch nur zeitweise exogene Existenz im Boden bzw. im Wasser, auf Feldfrüchten usw. gibt. Ohne diese exogene Existenz wären m. E. die gewaltigen, zehntausende von Fällen zählenden Epidemien nach Überflutung weiter landwirtschaftlich genutzter Flächen nicht verständlich, besonders in Sommern ohne Mäuseplage. 1944 habe ich diese Auffassung in einer Publikation „Witterungsverhältnisse und Mäuse in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie des Schlamm-Feldfiebers", auf die ich verweisen darf, eingehend begründet.

Eine Schlamm-Feldfieber-Epidemie im Sommer 1955 im Gebiete von Oschersleben in Mitteldeutschland, die von Dr. MOCHMANN und dem Leiter des Bioklimatischen Forschungsinstitutes in Berlin-Buch, Dr. HENTSCHEL, bearbeitet wurde, bestätigte diese Auffassung: „Die Schlamm-Feldfieber-Epidemie 1955 im Gebiet von Oschersleben wurde", wie die Autoren ausdrücklich betonen, „in erster Linie durch eine besondere klimatische Situation herbeigeführt, die darin bestand, daß infolge von starken Niederschlägen ein Überschwemmungsgebiet entstanden war, während gleichzeitig hohe Außentemperaturen (über 18°C Monatsmittel) verzeichnet wurden." Die Einzelfälle von Schlamm-Feldfieber, die von den Autoren an vielen Sellen nachgewiesen wurden, fanden ihre Erklärung am zwanglosesten in der Annahme, daß sich diese Patienten die Infektion in direktem Kontakt mit Leptospirenwirten erwarben. Die Karte der DDR auf S. 324 gibt die Verteilung der von uns festgestellten Grippotyphosa-Infektionen wieder. Die Ziffern in einem Kreis weisen auf die Epidemien bzw. die Zahlen der Grippotyphosa-Infektionen hin, die wir gelegentlich größerer Seuchenausbrüche festgestellt haben. Schlammfieberherde kennen wir im *Spreewald*, diesem überaus wasserreichen Gebiet südöstlich von Berlin, im westlichen Grenzkreis *Grevesmühlen* und seit 1955 im Gebiet von *Oschersleben-Aschersleben*.

Ich habe mich stets dafür eingesetzt, daß bei Erkrankungen der in der Landwirtschaft Werktätigen an Schlamm-Feldfieber nach Überschwemmungen, auch wenn keine Feldmäuse beobachtet bzw. bei ihnen keine Leptospiren in den Nieren nachgewiesen wurden, den Erkrankten der Schutz des Gesetzes im Sinne der Entschädigung für eine Berufserkrankung zur Seite steht.

Zusammenfassung

Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern ist in der DDR das Leptospirenspektrum ziemlich monoton; wir stellen vorwiegend *Morbus Weil*, *Canicola-* und *Grippotyphosa-Infektionen* bei Menschen und Tieren fest.

In *geomedizinischer* Hinsicht lokalisiert sich *Morbus Weil* überwiegend, wenn auch keineswegs ausschließlich, im Ostseeküstengebiet,

bedingt durch die dort ansässige *Fischverwertungsindustrie*, welche zu einer starken Rattenpopulation führt, falls nicht ein energischer, permanenter Kampf gegen diese Nager geführt wird.

Canicola-Infektionen lassen keine solche Lokalisation erkennen; Hunde werden überall gehalten.

Grippotyphosa-Infektionen kommen bei uns allenthalben, besonders in bestimmten wasserreichen Gebieten, wie z. B. im Spreewald, sporadisch und in kleinen Gruppen vor; größere Seuchenausbrüche beobachten wir nach Überflutungen landwirtschaftlich genutzter Gebiete in der Sommerzeit. Als Hauptwirt kommen die Feldmaus und andere Nagerarten in Betracht, daneben auch Haustiere. Aber auch mit der Möglichkeit einer zum mindesten zeitweisen exogenen Existenz der Leptospiren in Oberflächengewässern und im Erdboden ist zu rechnen.

An den Leptospirosen, zumal an Morbus Weil und Schlamm-Feldfieber, erkranken besonders Personen, die *beruflich* der Infektion mit Leptospiren ausgesetzt sind. Ein Schutz im Rahmen der Sozialversicherung mußte diesem Personenkreis gewährt werden. Dies geschah seit 1943 durch die *IV. Verordnung über Melde- und Entschädigungspflicht bei Berufskrankheiten*.

Aufgabe der behandelnden Ärzte ist es, von diesen Tatsachen Kenntnis zu nehmen, sich mit den Krankheitsbildern der Leptospirosen vertraut zu machen, bei fieberhaften Krankheiten auch an die Möglichkeit einer Leptospirose zu denken, ein Spezialinstitut zur mikrobiologisch-serologischen Klärung der Diagnose hinzuzuziehen, um dann im positiven Falle möglichst schnell die *Meldung der Berufserkrankung*, falls eine solche anzunehmen ist, durchzuführen.

Literatur

Alston, I. M., and I. C. Broom: Leptospirosis in man and animals. Edinbourgh and London: E. & G. Livingstone 1958. — Anders, W.: Die Berliner Kanalarbeiter. Z. Hyg. **139**, 351 (1954). — Babudieri, Bieling, M. Bordjoski, M. Z. Füzi, E. Kmety, J. Kathe u. H. Mochmann: Leptospiren-Symposion der Tagung der Österr. Ges. für Mikrobiologie u. Hygiene vom 3.—5. 9. 1956 in Gmunden (Berichterstatter: Dr. Mochmann). Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. **163**, 269 (1957). — Bordjoski, M.: Die Charakteristik der Leptospirosen in Serbien. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **168**, 412 (1957). — Combiescu, D., N. Sturdza, M. Bals, J. Bercea, V. Busila, R. Constantinescu, B. Karaosony, I. Radu, M. Sefer, N. Stamatin, V. Topciu, T. Turcu u. G. Zarnea: Leptospiro ele. Editura Acad. Populare Romaniae Republici 1957. — Füzi, M., Z. Alföldy, J. Kiszel u. J. Raditz: Die Leptospireninfektion der Feldnagetiere im Gebiet von West-Ungarn. Acta Microbiol. Acad. Sci. hung. **4**, Fasc. 2 (1957). — Gierlich, H.: Über 12 Fälle von Canicolafieber in Wuppertal. Ärztl. Forsch. **12**, I/43 (1948). — Gsell, O.: Leptospirosen. Bern: Hans Huber 1952. — Holstein, E.: Die Melde- und Entschädigungspflicht der Berufskrankheiten. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1950. — Inada, Ido, Hoki u. Kaneko: Entdeckung des Erregers der sogen. Weilschen Krankheit in Japan. J. exp. Med. **23**, 377 (1916). Zit. Kaneke,

Pathologische Anatomie der Spirochaeta icterohaemorrhagiae Inada (Weilsche Krankheit). Berlin: Springer 1922. — JUNGK, G.: Leptospireninfektion bei Kanalarbeitern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 565 (1957). — KATHE, J.: Das sog. Schlammfieber in den Jahren 1926 und 1927. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **109**, 284 (1928). — Das Schlamm- oder Feldfieber als Berufskrankheit. Ärztl. Sachverst.-Ztg **3**, 17 (1940). — Das Schlamm- oder Feldfieber. Ergebn. Hyg. Bakt. **24**, 159 (1941). — Witterungsverhältnisse und Mäuse in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie des Schlamm-Feldfiebers. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **151**, 481 (1945). Die Epidemiologie der Leptospirenerkrankungen. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **155**, 199 (1950). — Die Leptospirosen und ihre Verbreitung in der DDR. Z. ges. Hyg. **1**, 39 (1955). — KATHE, J., u. K. ENGELHARDT: Ratten und Weilsche Krankheit in Lebensmittel-Produktionsbetrieben. Prakt. Desinfektor **45**, 155 (1953). — KMETY, E., I. PLEŠKO u. E. CHYLO: Weitere Ergebnisse der Leptospirenforschung in der Slowakei. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **167**, 181 (1957). — KOELSCH, FR.: Die meldepflichtigen Berufskrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1946. — MITOFF, A., u. N. JANKOW: Leptospiren in Bulgarien. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. (im Druck). MOCHMANN, H.: Die Verbreitung der Canicola-Leptospirose in der DDR. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **164**, 551 (1955). — Die Canicola-Leptospirose und ihre Verbreitung in Deutschland. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **167**, 291 (1956). — MOCHMANN, H., u. G. HENTSCHEL: Erfahrungsbericht über eine Schlamm-Feldfieber-Epidemie des Jahres 1955 in Mitteldeutschland und ihre Beziehungen zu Klima und Witterung. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **170**, 584 (1957). — MOCHMANN, H., u. P. F. MAHNKE: Die Leptospirose des Hausschweines und ihre Bedeutung für die Epidemiologie menschlicher Leptospiren-Erkrankungen. Beiträge zur Hygiene und Epidemiologie, Heft 13. Leipzig 1959. — MOCHMANN, H., u. L. WEISS: Fieberhafte Erkrankungen (Morbus Weil) unter dem Tierpflegepersonal eines Zoologischen Gartens. Zool. Garten (im Druck). — POKORNY, B., F. LEHKÝ, Z. ŠEBEK u. J. VOŠTA: Weitere neue Leptospirenträger in Böhmen. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. **172**, 135 (1958). — RIMPAU, W.: Die Leptospirose. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — STEIGNER, K. F.: Über berufliche Leptospireninfektionen in Hannover. Arch. Hyg. (Berl.) **140**, 770 (1953). — Leptospirose als Berufskrankheit. Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. **162**, 431 (1957). — THIEL, P. H. VAN: The Leptospiroses. Leiden: Univ. Pero 1948. — UHLENHUTH, P., u. W. FROMME: Experimentelle Untersuchungen über die Weilsche Krankheit. Med. Klin. **1915II**, 1202, 1264, 1269. — *Verordnung* über Melde- und Entschädigungspflicht bei Berufskrankheiten vom 14. 11. 1957 Gbl. d. DDR (1958) Teil I Nr 1 u. Nr 10 (Berichtigung S. 114). — WIESMANN, E.: Die Leptospirosen der Haustiere. Z. Tropenmed. Parasit. **8**, 305 (1957). — WILLIAMS, H. R., W. J. MURPHY, J. E. MCCROAN, L. E. STARR and M. K. WARD: An epidemic of canicola fever in man with the demonstration of leptospira canicola in dogs, swine and cattle. I. Clinical and epidemical studies. Amer. J. Hyg. **64**, 46 (1956).

Prof. em. Dr. Dr. h. c. J. KATHE,
Rostock, Institut für Med. Mikrobiologie der Universität Rostock, Leninallee 70

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17, 329—338 (1959)

Aus der Klinik für Berufskrankheiten in Prag (Vorstand: Prof. Dr. J. Teisinger)

Das Knochenmark bei gewerblicher Bleivergiftung

Von

Alois David, Prag

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Januar 1959)

Die hämatologischen Befunde bei der Bleivergiftung stehen in Zusammenhang mit Veränderungen des Knochenmarks. Die Erkenntnis der Knochenmarkabweichungen hat nicht nur Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese der Bleianämie, sondern auch für die Diagnostik der Vergiftung. Dieses Thema wurde bisher auf Grund einer größeren Zahl von Bleivergifteten nur von einigen Autoren bearbeitet (Montegrosso, Saita, Beritić u. Vandekar, Morel u. a., Omeljanienko u. a.), meistens aber nicht erschöpfend. Wir untersuchten deshalb das Knochenmark bei 35 Personen mit chronischer Bleivergiftung mit einer Reihe von hämatologischen und cytochemischen Methoden (die letzteren werden an einer anderen Stelle besprochen) und verfolgten auch den Einfluß der Therapie mit Calciumdinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure ($CaNa_2$ EDTA) auf das Knochemark.

Es ist bekannt, daß die Bleianämie mit einer Erythroblastenvermehrung im Knochenmark verbunden ist (Klima u. Seyfried, Montegrosso, Kienle, Saita, Fullerton, Morel et al., Omeljanienko, Moeschlin). Oft kommt eine Linksverschiebung vor. Die Reticulocyten im Knochenmark sowie die Erythroblastenmitosen und die reticuloendothelialen Zellen sind vermehrt (Omeljanienko, Kienle, Morel u. a.). Zahlreiche Erythrocyten und Erythroblasten weisen basophile Tüpfelung (Duvoir u. a., Henning u. Keilhack, Movitt, Albahary, Rohr, McFadzean u. Davis sowie die oben genannten Autoren), weiter Kernalterationen, besonders Karyorhexis, Chromosomenaberrationen und Polyploidie, auf (Cadwalader, zit. nach Beritić u. Vandekar, Beritić u. Vandekar, Moeschlin, Kienle). Oft findet man defekte Hämoglobinbildung (McFadzean u. Davis). Die Granulocytopoese ist gewöhnlich ohne nennenswerte Veränderung.

Material und Methodik

Unter unseren 35 Kranken war eine Frau. Alle wurden in der Klinik für Berufskrankheiten in Prag behandelt. Die Bleivergiftung wurde auf Grund der Arbeitsanamnese, des klinischen Bildes und der Laboratoriumsbefunde diagnostiziert (Blutbild, Zahl der basophilgetüpfelten Erythrocyten, Plumbämie, Porphyrinurie, Bleiausscheidung im Harn) und durch einen günstigen Erfolg der Therapie mit $CaNa_2$EDTA bestätigt.

Das Alter der Kranken lag zwischen 17 und 60 Jahren, der Durchschnitt bei 40,4 Jahren. Die Bleiexposition dauerte von 2 Monaten bis 31 Jahren.

Über subjektive Beschwerden klagten 31 Personen, und zwar dyspeptische Beschwerden (32), Müdigkeit (21), Bauchschmerzen bis Koliken (20), Verstopfung (11), andere Beschwerden nur vereinzelt. Von den Laboratoriumsbefunden führe ich an: Anämie von 3—3,5 Mill. Erythrocyten bestand nur bei 4, von 3,6—4 Mill. Erythrocyten bei 9 Personen. Die Zahl der basophilgetüpfelten Erythrocyten überstieg $10‰$ bei 20 Personen, bei 10 Kranken betrug sie $3—10‰$. Plumbämie über 100 γ-% war bei 14 Personen, bei 17 Personen 70—100 γ-%. Bei allen Kranken war eine erhöhte Porphyrinurie zu verzeichnen.

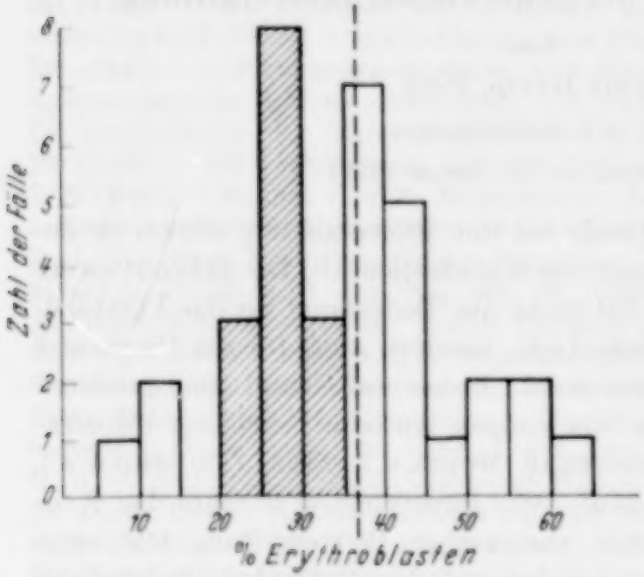


Abb. 1. Verteilung der Erythropoese im Myelogramm. Schraffiert: Grenze der Norm. Unterbrochene Linie: Mittelwert

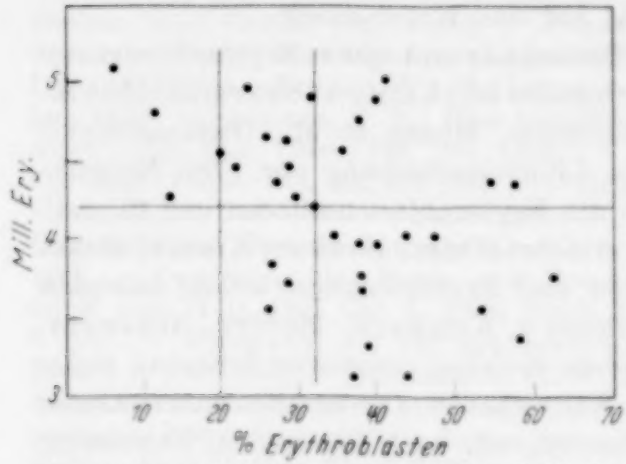


Abb. 2. Das Verhältnis zwischen der Zahl der Erythrocyten und Erythroblasten

Ergebnisse

Wir fanden meistens ein sehr hyperplastisches Knochenmark. Die Erythropoese war im Durchschnitt auf 35,9% der Zellen des Sternalpunktates vermehrt, die höchste Zahl erreichte 61,8% (Abb. 1).

Die Vermehrung der Erythropoese war durchschnittlich von dem Grade der Anämie abhängig. Es kamen aber Fälle vor, bei denen man eine hochgradige Vermehrung der Erythropoese ohne gleichzeitige Anämie fand (Abb. 2).

Nähere Analyse zeigte, daß es sich meistens um solche Fälle handelte, wo die Bleivergiftung nach einer kurzen Bleiexposition entstanden ist, also um subakute Vergiftungen. Die Anämie entwickelt sich erst nach einer längeren Dauer der Vergiftung (Abb. 3).

Die Differentialzählung der Erythropoese zeigte eine deutliche Linksverschiebung (Abb. 4). Auch die Größe dieser Verschiebung war von der Länge der Bleiexposition abhängig; bei subakuten Vergiftungen

findet man sogar eine Rechtsverschiebung. Die Personen mit ausgeprägter Vermehrung der jungen Erythroblastenformen waren stets der Bleieinwirkung durch eine lange Zeit ausgesetzt.

Alle hier angeführten Verhältnisse wurden statistisch als signifikant bewiesen.

Bei 10 Kranken (ohne Auswahl) haben wir die Zahl der Mitosen in 1000 Erythroblasten berechnet. Das Resultat ist aus der Tabelle zu entnehmen.

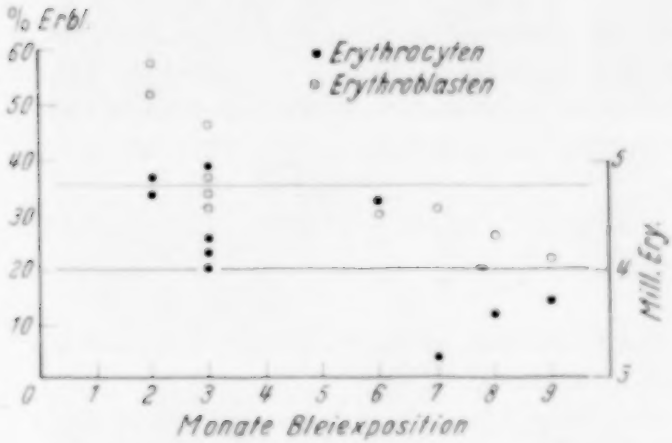


Abb. 3. Das Verhältnis zwischen der Länge der Bleiexposition und der Zahl der Erythrocyten und Erythroblasten

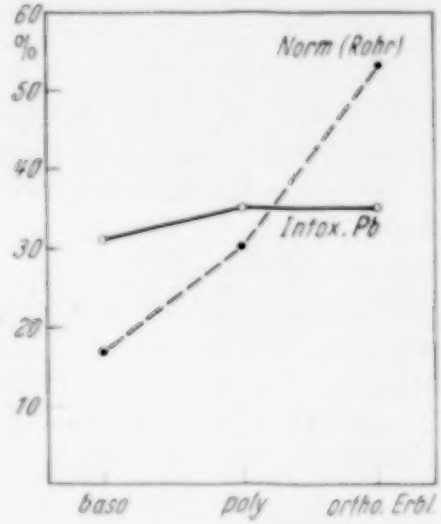


Abb. 4. Die Reifungskurve der Erythroblasten in normalen Verhältnissen (nach Rohr) und bei der Bleivergiftung

Die Differentialzählung liegt in Grenzen der Variation der ganzen Gruppe. Die mitotische Aktivität der Erythropoese ist im Vergleich mit normalen Werten (Rohr) nicht erhöht, weil die Zahl der Mitosen bei basophilen Erythroblasten in gleichem Maße erhöht ist als der Prozentsatz dieser Zellen selbst. Es ist also nur eine scheinbare Vermehrung und sie weist auf verlangsamte Reifung, nicht auf erhöhte mitotische Aktivität hin.

Tabelle. *Verteilung der Erythroblastenmitosen*

	Erythroblasten			
	basophil	polychrom.	orthochrom.	insgesamt
Differentialzählung der Erythropoese in Prozent	30,6	30,0	39,4	
Absolute Mitosenwerte in Promille . .	8,2	6,3	1,6	16,1
Prozent der Mitosen	51	39	10	
Normalwert (Rohr)	26	44	30	

Die Granulocytopoese war entsprechend der Erythroblastenvermehrung vermindert. Die phagocytierenden oder plasmatischen Reticulumzellen waren in einigen Fällen vermehrt.

Morphologische Veränderungen:

1. Basophile Tüpfelung der orthochromatischen und polychromatischen Erythroblasten wurde durchschnittlich in 17,8% maximal in 67% der Erythroblasten gefunden. Nur 5 Personen zeigten weniger als 1% basophilgetüpfelte Erythroblasten. Auch zahlreiche Erythrocyten sind basophil getüpfelt (Abb. 5).

2. Kernatypien kamen bei 17 Kranken vor, maximal in 8% der Erythroblasten. Der Durchschnitt für alle 35 Kranken ist 1,5%. Es handelte sich um karyorhektische Figuren (Abb. 5), verschiedene Deformationen der Kerne (Abb. 6) oder Polyploidie (zwei- bis dreikernige Zellen) (Abb. 9) und sogar um das Vorhandensein der Paraerythroblasten (Abb. 7).

3. Als Abweichungen der Zellgröße finden sich polyploide Zellen, gewöhnlich Makroerythroblasten, anderseits zahlreiche Mikronormoblasten.

4. Defekte im Gehalt an Hämoglobin sind Aufklärungen im Zellplasma (Abb. 7), radiäre Anordnung des Plasmas u. a.

Die Granulocytopoese ist ohne beweisbare morphologische Veränderung.

Phagocytierende Reticulumzellen enthalten in gesteigertem Maße den Zelldetritus. Oft sind sie dicht von Erythroblasten umgeben („l'ilot érythroblastique" nach BESSIS) (Abb. 8). Der nicht seltene Befund dieser Zellgruppen, die eine funktionelle Einheit darstellen, in der die reticuloendothelialen Zellen vor allem die Aufgabe haben, das Eisen in die Erythroblasten zu übertragen, beweist eine erhöhte proliferative Aktivität der Erythropoese.

Bei 22 Kranken versuchten wir das Vorkommen der Siderocyten und Sideroblasten, das sind Erythrocyten und Erythroblasten, die Eiseninklusionen enthalten, festzustellen (nach KAPLAN u. a.). Die Sideroblasten stellten durchschnittlich 60,7% aller Erythroblasten dar, minimal 27%, maximal 97%. Gegen die Norm (DACIE) waren diese Zahlen nur mäßig erhöht, aber der größte Unterschied war im morphologischen Charakter: in 13 Fällen von 22 waren die Eisenkörnchen grob und ihre Zahl im Erythroblasten war vermehrt (sogar über 10 in einer Zelle). Selten reagiert das ganze Zellplasma auf Eisen positiv. Sehr oft reihen sich die Eisengranula um den Zellkern (Abb. 9 u. 10).

Die Kontrastfärbung mit basischem Fuchsin zeigt oft im Plasma diskret gefärbte basophile Tüpfelung. Es ist ein Beweis dafür, daß nicht alle basophilen Tupfen Eisen enthalten: anderseits aber färben sich die meisten Eiseninklusionen wie basophile Tüpfelung.

Analog mit unseren Befunden sind die älteren von McFadzean und Davis, Demolin-Gaulthey und Baron und in gleicher Zeit mit uns

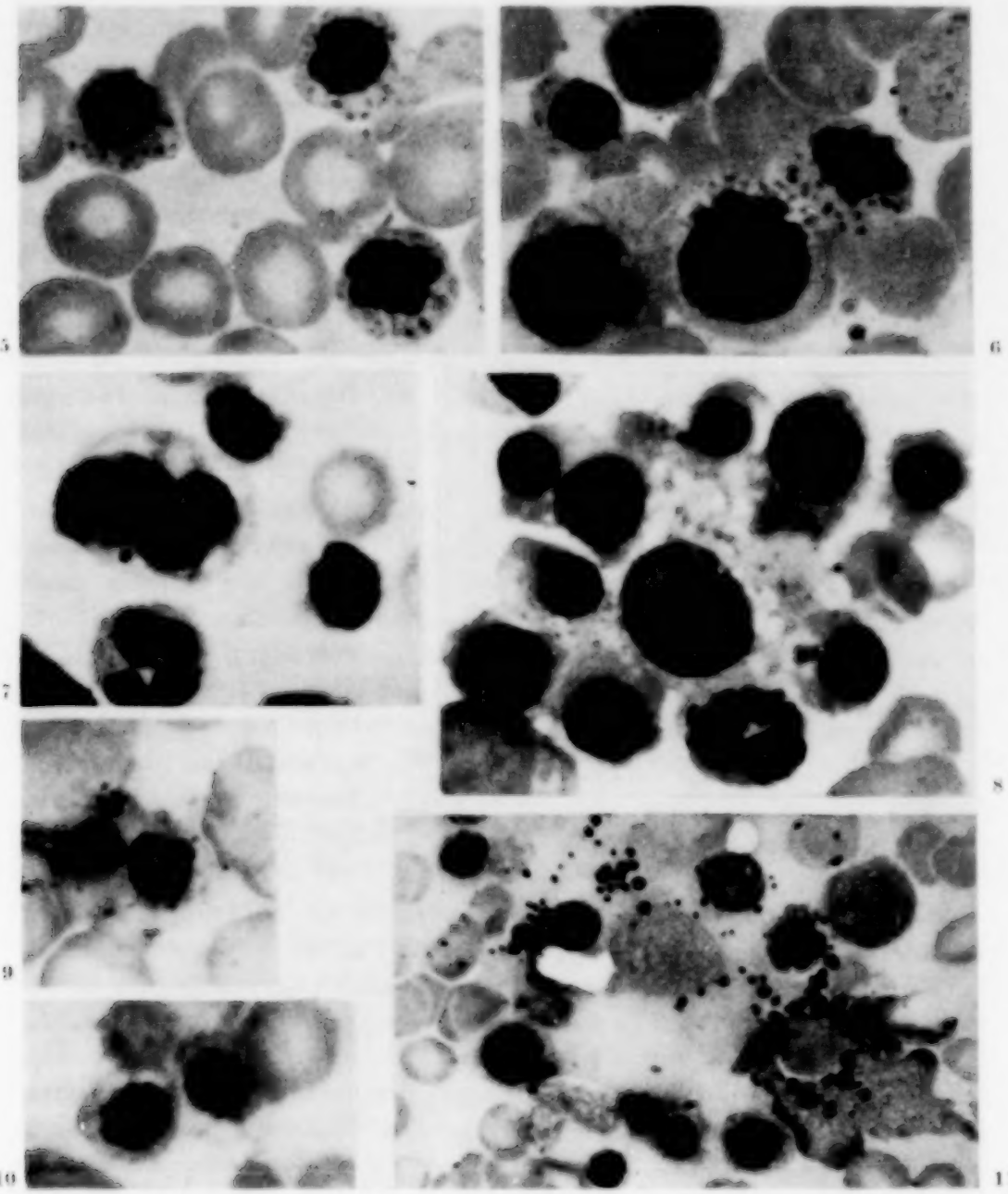


Abb. 5—11

Abb. 5. Basophile Tüpfelung und Karyorhexis der Erythroblasten. Abb. 6. Kernatypien der Erythroblasten. Abb. 7. Paraerythroblast. Abb. 8. Reticulumzelle, von Erythroblasten umgeben. Abb. 9 u. 10. Sideroblasten. Abb. 11. Eisen enthaltende Reticulumzelle (Siderophag)

(David) referierte Arbeiten von Beritić u. a., Crepet und Corsi und Hahn und Beritić.

Der Vermehrung der Sideroblasten entspricht auch die Vermehrung des extracellulären Eisens (im Sinne MOURIQUANDS). Es handelt sich offenbar um abgerissenes Plasma der reticuloendothelialen Zellen, die Eisen sowohl in diffuser als auch in granulöser Form enthalten (Abb. 11).

Das Knochenmark enthält eine bedeutende Menge von Siderocyten. Im peripheren Blut fanden wir sie dagegen nur im geringen Promille, die Norm nicht überschreitend. Die Milz beseitigt nämlich die Eiseninklusionen aus Erythrocyten (CROSBY). Wir können deshalb die Zählung der Siderocyten zur Wertung der Bleigefährdung nicht empfehlen (s. auch HOLSTEIN).

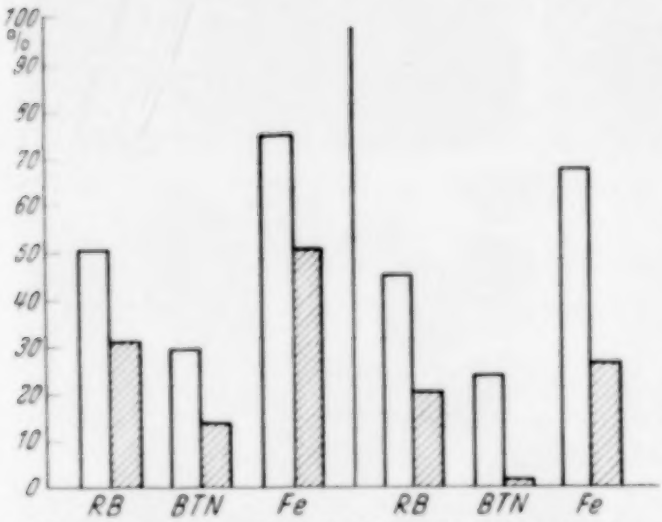


Abb. 12. Der Einfluß von $CaNa_2EDTA$ auf das Myelogramm. Linke Hälfte: 3. Tag nach einer Injektion $CaNa_2EDTA$. Rechte Hälfte: nach Beendigung der Therapie. □ vor Beginn der Therapie. ▨ 3. Tag der Therapie bzw. nach Beendigung der Therapie. *RB* Erythroblasten, *BTN* basophilgetüpfelte Erythroblasten, *Fe* Sideroblasten

Der Einfluß der Therapie mit $CaNa_2EDTA$ auf das Knochenmark

Eine Kontrollsternalpunktion wurde bei 7 Personen am 3. Tag nach einer intravenösen Injektion von 3 g $CaNa_2EDTA$ durchgeführt, eine weitere bei wieder 7 (zum Teil anderen) Personen nach Beendigung der Therapie. Das Resultat ist in der Abb. 12 dargestellt.

Eine Besserung ist nach der ersten Injektion nachweisbar. Nach Beendigung der Therapie war das Myelogramm bei 4 Personen normal, bei 3 Personen aber sehr zellarm bei Punktion an der Stelle, wo früher eine reiche Zellhyperplasie vorkam. Wir raten deshalb bei prolongierter EDTA-Therapie zur Vorsicht, weil der Eingriff des Komplexons in den Metabolismus der für die Hämatopoese wichtigen biogenen metallischen Spurelemente wahrscheinlich eine hemmende Wirkung auf das Knochenmark ausüben kann. Die Bleivergiftung war bei allen diesen 3 Kranken ziemlich schweren Grades und es wurden relativ hohe Dosen des Komplexons appliziert (im ganzen 35—50 g). Die Besserung des Blutbildes erfolgte aber bei ihnen in gleichem Grade wie bei anderen Kranken.

Mit dieser Frage befaßten sich auch SAITA und MOREO, die aber keinen depressiven Einfluß des Komplexons beobachten konnten und befürchten ihn auch nicht, obwohl sie aus dem Schrifttum Stimmen aufführen, die zur Vorsicht mahnen.

Besprechung der Ergebnisse

1. Quantitative Veränderungen. Die Hyperplasie der Erythropoese wird bei einer Anämie von den meisten Stellen als sekundär betrachtet. Nach unseren Feststellungen, die in den Diagrammen vorgeführt wurden, sind die Verhältnisse nicht eindeutig, weil die subakuten Vergiftungen mit großer Erythropoesehyperplasie und ohne Anämie von dem Durchschnitt abweichen. Wir sind deshalb der Ansicht, daß es in initialen Stadien der Bleivergiftung zu einer primären Reizung der Erythropoese kommt (eher durch humorale Faktoren aus dem ganzen Organismus als direkt durch das Blei, wie die Versuche von LUSTIG u. a. darauf hinweisen). Bildet sich später eine Anämie, dann beteiligt sich auch sie an der Reizung. Die Zellvermehrung im Knochemark ist weiter auch durch die Reifungsstörung und dadurch verlangsamte Ausschwemmungsgeschwindigkeit bedingt. Der Beweis für die Reifungshemmung ist die Linksverschiebung und das Vorkommen der basophilen Tüpfelung, was weiter besprochen wird.

2. Morphologische Veränderungen. Die basophile Tüpfelung wird heutzutage allgemein als ein Überrest der ein wenig durch das Blei veränderten ursprünglichen basophilen Substanz der Erythroblasten betrachtet (TELEKY). Dafür wurden zahlreiche morphologische und biochemische Beweise zusammengetragen. Es hängt nur von der Fixation und Färbung ab, ob das Bild der Polychromasie, der reticulofilamentösen Substanz oder der basophilen Tüpfelung entsteht. (Zum Beispiel WHITBY u. BRITTON, ROSEGGER u. v. a.) In letzter Zeit zeigte ZIELHUIS mit Hilfe des Dunkelfeldverfahrens, daß die Zahl der Reticulocyten und der basophilgetüpfelten Erythrocyten praktisch identisch ist. Die Gegenwart der basophilen Tüpfelung im Erythroblasten ist also ein Beweis dafür, daß die jungen Merkmale der Zelle in reiferen Stadien überdauern, also ein Zeichen der Reifungshemmung sind (ALBAHARY). Es ist die Folge des störenden Einflusses des Bleies auf die Reifungsvorgänge im Erythroblasten.

Die Kernatypien zeugen von der Störung des Verlaufes der Cytokinese und Karyokinese. Die polyploiden Elemente entstehen bei Verhinderung der Zellplasmateilung nach beendigter Kernteilung (UNDRITZ). Karyorhektische Figuren sind zweierlei Ursprungs: es handelt sich entweder um Anhalten der Mitose und Fusion der Chromosomen, so daß das Endbild einer Kernfragmentation entsteht (wie es für die Bleivergiftung vor allem BERITIĆ und VANDEKAR annehmen), oder wir haben vor uns wirklich eine Form von Kernzerfall, vielleicht nach einer unvollkommenen Mitose, eine Enukleationsform. Uns scheint diese zweite Möglichkeit mehr annehmbar, weil die Zahl der karyorhektischen Figuren in orthochromatischen Erythroblasten, wo normalerweise die Enukleation vorkommt, zunimmt.

Die Störung der Hämoglobinbildung (Defekte im Zellplasma, Hypochromie) ist morphologischer Ausdruck der Störung der biochemischen Prozesse bei der Hämsynthese (Eriksen u. a.). Sehr oft ist der Erythroblast auch gleichzeitig basophil getüpfelt: das normale Verhältnis zwischen Hämoglobinbildung und dem Gehalt an Ribonucleinsäure (Thorell) ist offenbar gestört.

Die gesteigerte Aktivität der phagocytierenden Zellen ist die Folge des erhöhten Abbaus der Blutzellen, die einigermaßen minderwertig sind. Es ist der Beweis der hämolytischen Komponente.

Die Vermehrung des nichthämoglobinen Eisens ist ein Ausdruck der Störung des Eisenmetabolismus in den Erythroblasten. Sehr interessant ist die häufige perinukleäre Lokalisation der Eisengranula, die bei anderen Anämien gar nicht so oft vorkommt. Man muß an eine Störung der in der Kernnähe lokalisierten Prozesse denken, besonders an die Hämbildung, die dem Kern zugeschrieben wird. Es kann sich aber auch um Eisenanreicherung in Mitochondrien handeln (Bessis u. Breton-Gorius); das Chondriom ist bei der Bleivergiftung oft stark vermehrt und um den Kern lokalisiert (eigene Beobachtungen bei Supravitalfärbung). Die Speicherung des Eisens in reticuloendothelialen Zellen beweist unserer Meinung nach auch die Störung des Eisentransportes aus diesen Zellen (vielleicht durch Alteration der chemischen Struktur der Eisenverbindung).

Die festgestellten Befunde bekräftigen die Theorie vom dyshämopoetischen und zugleich hämolytischen Charakter der Bleianämie (McFadzean u. Davis); die Dyshämopoese ist primär, der erhöhte Erythrocytenzerfall ist ihre Folge.

Für diagnostische Zwecke fasse ich zuletzt das charakteristische Markbild zusammen: es handelt sich um Vermehrung der Erythroblasten, oft mit einer Linksverschiebung, um Vorkommen von häufigen basophilgetüpfelten Erythroblasten und Kernatypien, erhöhte phagocytäre Aktivität des Reticuloendothels, Vermehrung der Sideroblasten mit perinukleärer Anordnung der Eisengranula und um die Vermehrung des Eisens extracellulär und in reticuloendothelialen Zellen.

Die einzelnen Veränderungen sind für die Bleianämie nicht spezifisch, aber insgesamt ist das Bild typisch genug, um die richtige Diagnose zu ermöglichen. Den diagnostischen Wert der Sternalpunktion bei der Bleivergiftung schätze ich aber nur in unklaren Fällen oder in solchen, die durch eine andere Affektion — vor allem hämatologische — kompliziert sind, da sonst die Bleivergiftung mit einfacheren Methoden zu erkennen ist. (Derselben Meinung sind auch Morel u. a. und Bentsáth u. Varga.)

Zusammenfassung

Wir untersuchten das Sternalpunktat bei 35 Personen mit chronischer Bleivergiftung. Das Myelogramm kennzeichnen folgende Veränderungen:

a) Quantitative: eine Hyperplasie des Knochenmarks; Vermehrung der Erythroblasten, oft mit einer Linksverschiebung, aber ohne gesteigerte mitotische Aktivität.

b) Morphologische: basophile Tüpfelung der Erythroblasten; Kernatypien (Polyploidie, Karyorhexis) der Erythroblasten; Defekte der Hämoglobinbildung.

Die Granulocytopoese ist unverändert.

In den Erythroblasten (Sideroblasten) und auch in den reticuloendothelialen Zellen vermehrt sich das cytochemisch nachweisbare Eisen als Zeichen der Störung des Eisenmetabolismus in diesen Zellen.

Die Befunde unterstützen die Theorie vom dyshämopoetischen und zugleich hämolytischen Charakter der Bleianämie. Sie zeigen eine Hemmung der Erythroblastenreifung, eine Störung des Verlaufes der Plasma- und Kernteilung und der Hämoglobinbildung. Die erhöhte phagocytäre Aktivität deutet auf eine hämolytische Komponente.

Bei der Therapie mit Calciumdinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure normalisiert sich das Myelogramm in kurzer Zeit. Bei 3 von 7 untersuchten Personen haben wir aber nach Beendigung der Therapie ein sehr zellarmes Knochenmark gefunden. Wir empfehlen deshalb Vorsicht bei der Dosierung der $CaNa_2EDTA$ wegen des möglichen Eingriffes in den für die Erythropoese unentbehrlichen mineralischen Metabolismus.

Literatur

Albahary, C.: Coproporphyrinurie saturnine et ponctuation basophile des hématies. Arch. Mal. prof. **11**, 192 (1950). — Baron, J.: Etude hématologique du saturnisme. Thése, Lyon 1954. — Bentsáth, A., u. S. Varga: Die Bedeutung der Sternalpunktion bei der Bleivergiftung. Dtsch. med. Wschr. **66**, 1194 (1940). — Beriti , T., Z. Grg: and A. Širec: Iron containing blood cells in human lead poisoning. XII. Internat. Congr. on Occup. Health, Proc. vol. III., p. 184, 1957. — Beritić, T., and M. Vandekar: Some observations on the morphology of erythropoetic cells in human lead poisoning. Blood **11**, 114 (1956). — Bessis, M.: L îlot érythroblastique, unité fonctionnelle de la moelle osseuse. Rev. Hémat. **13**, 8 (1958). — Bessis, M., and J. Breton-Gorius: Ref. Blood **13**, 915 (1958). — Crepet, M., and G.E. Corsi: Iron staining normoblastic inclusions in the study of lead poisoning anemia. XII. Internat. Congr. on Occup. Health, Summaries vol. II., p. 51, 1957. — Crosby, W. H.: Siderocytes and the spleen. Blood **12**, 165 (1957). — Dacie, J. V.: The haemolytic anaemias. London: Churchill 1954. — David, A.: Das Knochenmark bei der Bleivergiftung. Internat. Kongr. der Tschechosl. Ges. für Hämatologie, Karlsbad, 1957. — Demolin-Gauthey, J.: La méthode de coloration au bleu de Prusse appliquée au myélogramme. These, Lyon 1955. — Duvoir, M., D. Pollet, M. Gaulthier et J. Menétrier: Sur la présence d'hématies à granulations basophiles dans la moelle sternalle des saturnins. Sang **12**, 906 (1938). — Eriksen, L.: Lead intoxication. I. The effect of lead on the in vitro

biosynthesis of heme and free erythrocyte porphyrine. Scand. J. clin. Lab. Invest. **7**, 80 (1955). — Fullerton, Jane M.: Value of hematology in diagnosis of chronic plumbism. Ref. Arch. industr. Hyg. **6**, 459 (1952). — Hahn, A., u. T. Beritić: Sideroblasten im Knochenmark bei dyshämopoetischen Anämien. Internat. Kongr. der Tschechosl. Ges. für Hämatologie, Karlsbad, 1957. — Henning, N., u. H. Keihack: Über den Nachweis von basophilgetüpfelten Erythrocyten im Sternalpunktat bei Bleivergiftung. Dtsch. med. Wschr. **66**, 323 (1940). — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — Kaplan, E., W. W. Zuelzer and C. Mouriquand: Sideroblasts. Blood **9**, 203 (1954). — Kienle, J.: Die Sternalpunktion in der Diagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1943. — Klima, R., u. H. Seyfried: Zur Pathologie und Therapie der Bleianämie. Fol. haemat. (Lpz.) **57**, 283 (1937). — McFadzean, A. J. S., and L. J. Davis: On the nature and significance of stippling in lead poisoning, with reference to the effect of splenectomy. Quart. J. Med. **18**, 57 (1949). — Moeschlin, S.: Zur Klinik und Therapie der Bleivergiftung mit Bericht über eine toxische Nephrose durch Ca-EDTA (Calciumversenat). Schweiz. med. Wschr. **87**, 1091 (1957). — Montegrosso, C.: Ricerche sul midolle osseo nell'intossicazione professionale da piombo. Med. d. Lavoro **30**, 1 (1939). — Morel, P., J. Roche et J. Baron: Le myélogramme dans le saturnisme; valeur diagnostique. Arch. Mal prof. **15**, 308 (1954). — Mouriquand, C.: Intérêt de coloration au bleu de Prusse appliqué au myélogramme. Sang **26**, 766 (1955). — Movitt, E.: Plumbism: punctate basophilia in bone marrow. Amer. J. clin. Path. **15**, 557 (1954). — Omeljanienko, L. M.: Sternalnaja punkcija pri chronitscheskich intoxikacijach swincom i benzolom. (Die Sternalpunktion bei chronischer Blei- und Benzolvergiftung.) Diss. Moskau 1954. — Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — Rosegger, H.: Untersuchungen über die Abstammung und klinische Bedeutung der basophilen Erythrocytenpunktierung. Klin. Wschr. **15**, 158 (1936). — Saita, G.: Il midollo osseo nell'intossicazione da piombo. Med. d. Lavoro **27**, 207 Nota I, 358 Nota II (1946). — Saita, G., u. L. Moreo: Das Myelogramm, die Porphyrine und das Eisen bei der Bleivergiftung, durch EDTA behandelt. Med. d. Lavoro **48**, 130 (1957). — Teleky, L.: Gewerbliche Vergiftungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Thorell, Bo.: Studies on the formation of cellular substances during blood cell production. Acta med. scand. Suppl. **200** (1947). — Undritz, E.: Hämatologische Tafeln. Basel: Sandoz 1952. — Whitby, L. E. H., and C. J. C. Britton: The relation of the stippled cell and the polychromatic cell to the reticulocyte. Lancet **1933 I**, 1173. — Zielhuis, R. L.: Methods of counting basophil punctuated erythrocytes in lead piosoning. XII. Internat. Congr. on Occup. Health, Summaries vol. II., p. 92. 1957.

Dr. med. A. David,
Praha 2, Karlovo nám. 40 (ČSR)

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfängreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

biosynthesis of heme and free erythrocyte porphyrine. Scand. J. clin. Lab. Invest. **7**, 80 (1955). — Fullerton, Jane M.: Value of hematology in diagnosis of chronic plumbism. Ref. Arch. industr. Hyg. **6**, 459 (1952). — Hahn, A., u. T. Beritić: Sideroblasten im Knochenmark bei dyshämopoetischen Anämien. Internat. Kongr. der Tschechosl. Ges. für Hämatologie, Karlsbad, 1957. — Henning, N., u. H. Keihack: Über den Nachweis von basophilgetüpfelten Erythrocyten im Sternalpunktat bei Bleivergiftung. Dtsch. med. Wschr. **66**, 323 (1940). — Holstein, E.: Grundriß der Arbeitsmedizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1954. — Kaplan, E., W. W. Zuelzer and C. Mouriquand: Sideroblasts. Blood **9**, 203 (1954). — Kienle, J.: Die Sternalpunktion in der Diagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1943. — Klima, R., u. H. Seyfried: Zur Pathologie und Therapie der Bleianämie. Fol. haemat. (Lpz.) **57**, 283 (1937). — McFadzean, A. J. S., and L. J. Davis: On the nature and significance of stippling in lead poisoning, with reference to the effect of splenectomy. Quart. J. Med. **18**, 57 (1949). — Moeschlin, S.: Zur Klinik und Therapie der Bleivergiftung mit Bericht über eine toxische Nephrose durch Ca-EDTA (Calciumversenat). Schweiz. med. Wschr. **87**, 1091 (1957). — Montegrosso, C.: Ricerche sul midolle osseo nell'intossicazione professionale da piombo. Med. d. Lavoro **30**, 1 (1939). — Morel, P., J. Roche et J. Baron: Le myélogramme dans le saturnisme; valeur diagnostique. Arch. Mal prof. **15**, 308 (1954). — Mouriquand, C.: Intérêt de coloration au bleu de Prusse appliqué au myélogramme. Sang **26**, 766 (1955). — Movitt, E.: Plumbism: punctate basophilia in bone marrow. Amer. J. clin. Path. **15**, 557 (1954). — Omeljanienko, L. M.: Sternalnaja punkcija pri chronitscheskich intoxikacijach swincom i benzolom. (Die Sternalpunktion bei chronischer Blei- und Benzolvergiftung.) Diss. Moskau 1954. — Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — Rosegger, H.: Untersuchungen über die Abstammung und klinische Bedeutung der basophilen Erythrocytenpunktierung. Klin. Wschr. **15**, 158 (1936). — Saita, G.: Il midollo osseo nell'intossicazione da piombo. Med. d. Lavoro **27**, 207 Nota I, 358 Nota II (1946). — Saita, G., u. L. Moreo: Das Myelogramm, die Porphyrine und das Eisen bei der Bleivergiftung, durch EDTA behandelt. Med. d. Lavoro **48**, 130 (1957). — Teleky, L.: Gewerbliche Vergiftungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Thorell, Bo.: Studies on the formation of cellular substances during blood cell production. Acta med. scand. Suppl. **200** (1947). — Undritz, E.: Hämatologische Tafeln. Basel: Sandoz 1952. — Whitby, L. E. H., and C. J. C. Britton: The relation of the stippled cell and the polychromatic cell to the reticulocyte. Lancet **1933 I**, 1173. — Zielhuis, R. L.: Methods of counting basophil punctuated erythrocytes in lead piosoning. XII. Internat. Congr. on Occup. Health, Summaries vol. II., p. 92. 1957.

Dr. med. A. David,
Praha 2, Karlovo nám. 40 (ČSR)

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern.

Die Arbeiten müssen knapp und sprachlich klar geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfängreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. (Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.)

Die *Abbildungen* sind auf das wirklich unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Kurze, aber erschöpfende Abbildungsunterschriften erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle *und* Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Halbtonbilder (Photos, Mikrophotos, Röntgenbilder, Halbtonzeichnungen) sind reproduktionsfähige, d. h. scharfe, gut durchgezeichnete Vorlagen (Hochglanzabzüge) einzureichen. Die Beschriftung der Abbildungen mit Buchstaben und/oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise sind mit weichem Bleistift auf der Zeichnung oder auf einem über die Vorlage geklebten Deckblatt einzutragen. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden sollen, sind saubere, klare Skizzen abzuliefern, die vom Verlag umgezeichnet werden.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band-, Seiten- und Jahreszahl. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um den Anschein größerer Kürze zu erwecken, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten nur eine Fahnenkorrektur. (Die Umbruchkorrektur = Revision wird von der Redaktion verantwortlich gelesen.) Autoren in überseeischen Ländern wird ein Exemplar durch Luftpost, das andere zusammen mit dem Manuskript durch gewöhnliche Post zugesandt. Es wird gebeten, die Fahnenkorrektur sofort durchzusehen und an den Verlag zurückzusenden. Für Autoren in überseeischen Ländern empfiehlt es sich daher, eine vollständige Kopie des Manuskriptes zum Vergleich mit der Fahnenkorrektur bereitzuhalten.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Ergebnisse der Mikrobiologie Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Fortsetzung der Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie

Begründet von Wolfgang Weichardt.

Herausgegeben von W. Kikuth, Düsseldorf, K. F. Meyer, San Francisco, E. G. Nauck, Hamburg, A. M. Pappenheimer jr., Cambridge/Mass., J. Tomcsik, Basel.

Im April 1959 erschien:

Zweiunddreißigster Band: Mit 26 Abbildungen. IV, 424 Seiten Gr.-8°. 1959. DM 88.—

Inhaltsübersicht: **On the Mechanism Underlying Initiation of Influenza Virus Infection.** By A. Gottschalk, Melbourne, Australia. — **Das kulturell-biochemische und serologische Verhalten der Cryptococcus-Gruppe.** Von H. P. R. Seeliger, Bonn. — **Ätiologie und Epidemiologie der Rickettsiosen des Menschen.** Von F. Weyer, Hamburg. — **Zur Epidemiologie der Salmonelleninfektion.** Von W. Fromme, Witten a. d. Ruhr. — **Pasteurella pseudotuberculosis unter besonderer Berücksichtigung ihrer humanmedizinischen Bedeutung.** Von W. Knapp, Tübingen. — **L'immunisation active contre le tétanos.** Par R.-H. Regamey, Berne, Suisse. — Literatur zu jedem Beitrag. — Namen- und Sachverzeichnis.

Im Januar 1958 erschien:

Einunddreißigster Band: Mit 43 Abbildungen. III, 256 Seiten Gr.-8°. 1958. DM 54.—

Inhaltsübersicht: **Allgemeine Morphologie menschen- und tierpathogener Virusarten.** Von W. Schäfer, Tübingen. — **Die enzymatische Anpassung bei Mikro-Organismen ohne Veränderung des Erbgutes.** Von M. Leiner, Mainz. — **Alte und neue Probleme der Staphylokokken.** Von L. Grün, Düsseldorf. — **Die Rückfallfieber.** Von H. Mooser, Zürich, Schweiz. — Literatur zu jedem Beitrag. — Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg
Printed in Germany